

ANNALES DE L'INSTITUT PASTEUR

UNE ÉPIZOOTIE DE LEPTOSPIROSE ICTÉRIQUE DANS UN CHENIL IDENTIFICATION SÉROLOGIQUE DE L'AGENT PATHOGÈNE

par JEAN TROISIER, M^{me} B. KOLOCHINE-ERBER et M^{ll} J. SIFFERLEN.

(*Institut Pasteur.*)

La nature spirochétosique d'un ictère épizootique grave du chien est connue depuis longtemps [1]. Le leptospire a été identifié à l'agent de la maladie de Weil, d'abord par l'aspect morphologique puis, ultérieurement, par la culture et les réactions sérologiques. Quant à la « maladie de Stuttgart », ou gastro-entérite hémorragique, elle serait une forme non ictérique de la leptospirose épizootique, identité déjà pressentie par les auteurs français, discutée par Pallaske [2], mais affirmée par les recherches sérologiques et les expériences de transmission de Kantorovicz [3] et de Wirth [4]. La description plus récente, par Klarenbeek et Schüffner [5], d'un leptospire autonome, *L. canicola*, isolé des urines d'un chien malade et capable de provoquer des leptospiroses le plus souvent anictériques, chez l'homme comme chez le chien, retient aujourd'hui l'attention des chercheurs.

D'autre part, l'étude des leptospiroses, chez l'homme comme

chez les animaux, est entrée depuis quelques années dans une phase nouvelle. Au nom surtout de la sérologie, l'identification de races variées de leptospires pathogènes est actuellement très poussée.

A propos d'une épizootie d'ictère observée dans le chenil de la Clinique de l'Hôpital Laennec, nous avons essayé d'apprécier les qualités antigéniques des leptospires isolés et de voir dans quelle mesure les faits que nous avons observés s'intégriaient dans les connaissances actuelles.

*
* *

Voici tout d'abord, brièvement résumée, l'histoire anatomo-clinique de cette petite épizootie d'ictères graves.

La maladie de nos 3 jeunes chiens (Shang, Soisy et Saint-Cloud) âgés de trois mois et élevés dans la même cage que leur mère au chenil de l'Hôpital Laennec, débuta vers le 11 septembre 1939 : on remarqua une inappétence notable, quelques vomissements, des nausées constantes et une fatigabilité très marquée.

Le 15 septembre, l'anorexie était complète. On notait un amaigrissement important, de l'oligurie et un très léger subictère pour deux d'entre eux.

Le 16 septembre au matin, les 3 chiots étaient atteints d'un ictère franc : les sclérotiques étaient nettement jaunes, et l'on remarquait une dilatation des vaisseaux de la conjonctive. L'asthénie était extrême, la température basse, les urines rares, riches en pigments biliaires, en cylindres, en globules blancs, avec des traces d'albumine. Pour l'un d'entre eux, un examen du sérum sanguin révélait de plus une azotémie marquée (5 gr. 25).

Les 3 chiens moururent dans la journée entre 10 heures et 16 heures.

Autopsie. — L'autopsie de ces jeunes chiens révélait pour chacun d'entre eux des lésions identiques. Tous trois présentaient un ictère généralisé, intense. Le sérum sanguin fourni par le sang du cœur donnait un sérum doré, riche en bilirubine. Les urines étaient bilieuses et montraient également des cylindres teintés par la bile.

Les reins présentaient à l'examen macroscopique l'aspect de néphrite aiguë ; ils étaient, par zones, pâles, ou au contraire d'un jaune léger. A la coupe, la substance corticale apparaissait normalement pâle et régulièrement teintée.

Les poumons, tigrés par des hémorragies multiples ponctuant les tissus, présentaient l'aspect typique que l'on note dans la leptospirose ictéro-hémorragique.

Le foie apparaissait, par contre, normal, ainsi que la rate. La bile était verte. Le système nerveux central était normal à l'examen macroscopique.

Le quatrième chien (Balto), qui, âgé de six mois, vivait dans le même chenil, mais pas dans la même cage que les 3 autres petits

chiens, présentait dès le 16 septembre, jour de la mort des 3 précédents, un léger subictère. Le 17 septembre, son état s'aggrava. Il

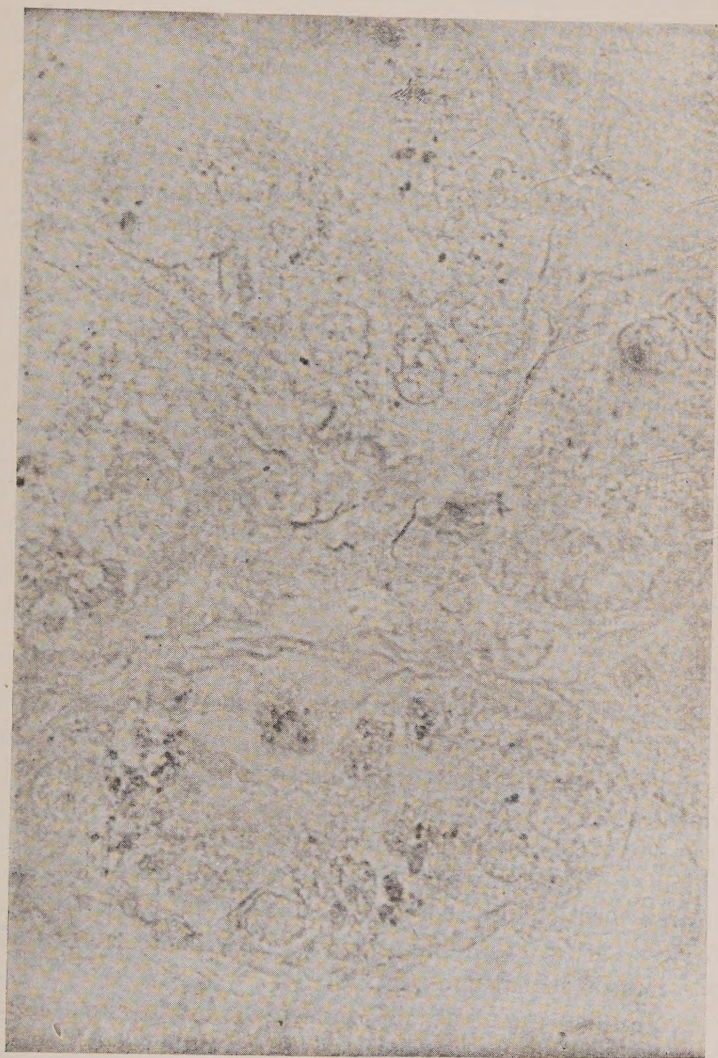


FIG. 1. — Rein de chien mort d'ictère spontané.
Leptospires dans les espaces intertubulaires. (Gross. : 1/8.000. Coupe n° 2.970.).

refusa toute nourriture, commença à vomir, devint de plus en plus jaune, cessa d'uriner et mourut le lendemain matin.

A l'autopsie, ce chien présentait des lésions anatomiques exactement semblables à celles des 3 petits chiens morts le 16 septembre.

Signalons, de plus, que la mère des 3 chiots, qui vivait dans la même cage qu'eux, n'a présenté pendant le même temps aucun symptôme morbide. Nous ferons remarquer, néanmoins, que son séro-diagnostic a été positif et que, dans la troisième semaine d'octobre, cette chienne a perdu ses poils d'une façon tout à fait anormale.

Ajoutons que le chenil était infesté par des rats.

Telle est l'histoire clinique et l'aspect macroscopique des organes de quatre jeunes chiens enlevés en quelques jours, en série peut-on dire, par cet ictère malin et dont il nous reste à préciser la nature.

Nous tenons à dire d'emblée que, dès les premiers symptômes, nous avons pensé à une spirochétose du fait de l'ictère progressif, avec vaso-dilatation conjonctivale, du fait de l'azotémie élevée, de l'albuminurie, de la cylindrurie. Notre opinion fut nettement étayée à l'autopsie par l'aspect tigré du parenchyme pulmonaire, aspect si commun dans la spirochétose ictéro-hémorragique du cobaye. Ajoutons que l'absence de tout parasite endoglobulaire dans le sang prélevé avant la mort nous orientait vers le même diagnostic anatomo-clinique.

*
* *

L'étude histologique des organes de nos quatre chiots nous montrait une hépato-néphrite typique, avec lésions rénales majeures et lésions hépatiques discrètes comme dans tant de leptospiroses.

Les reins étaient atteints de néphrite tubulaire parcellaire avec de violentes lésions de cytolyse vacuolaire des *tubuli-contorti*. Les coupes des tubes excréteurs contenaient des cylindres variés, granuleux, avec des fragments leucocytaires, nucléaires ou hématiques (fig. 2).

Le foie, bien moins atteint, présentait des foyers d'hépatite avec clarification ou dégénérescence granuleuse des cellules hépatiques, de la surcharge biliaire intra-canaliculaire et de l'hématophagie par les cellules de Kupffer (fig. 3).

Hémorragies diffuses dans les alvéoles pulmonaires.

Enfin, l'étude histologique des coupes nitratées apportait un fait capital : sur un seul animal (Balto) et sur une seule

coupe l'existence de six leptospires, absolument caractéristiques, dans un espace intertubulaire du rein (fig. 4).

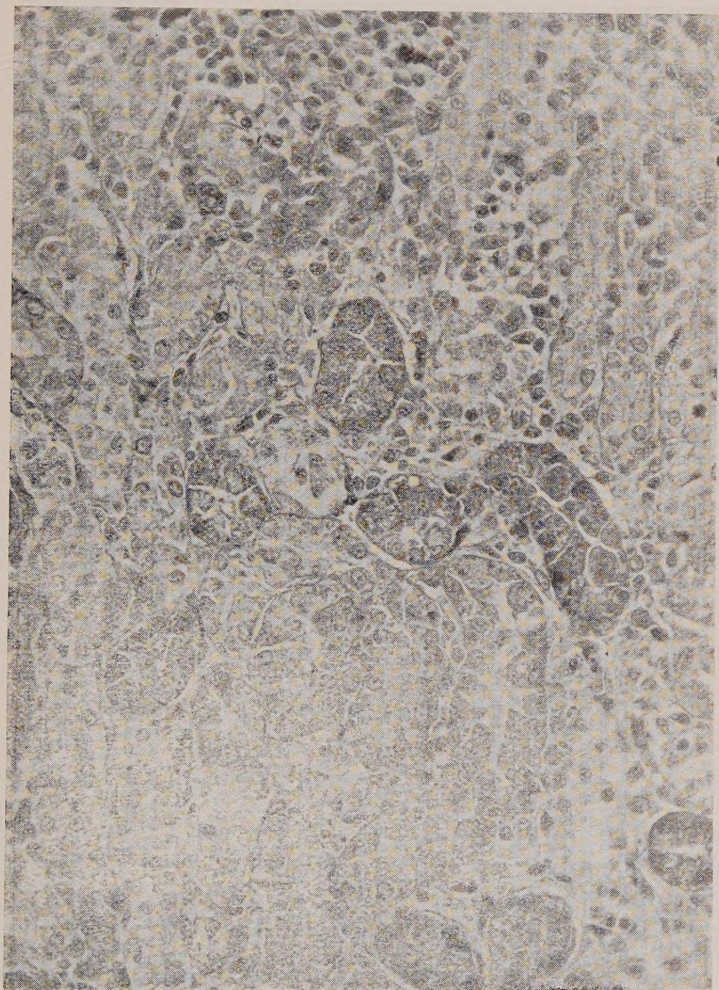


FIG. 2. — Rein du chien 796. Lésions de néphrite tubulaire.
Infiltration plasmatique. (Gross. : 1/400. Coupe n° 2.982.)

On pouvait donc dès lors penser que cette hépato-néphrite ictérigène était liée à la présence de cet agent pathogène.

L'intensité de l'ictère et l'importance des hémorragies laissait à penser qu'il s'agissait plutôt d'une infection causée

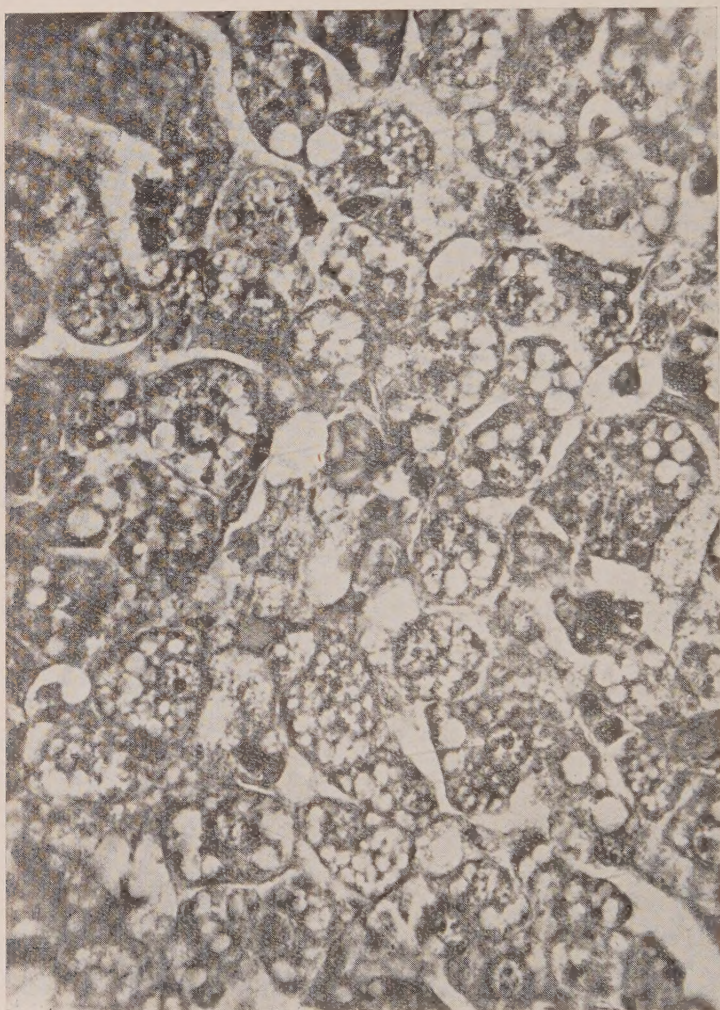


FIG. 3. — Foie du chien 799. Lésions d'hépatite dégénérative.
(Gross. : 1/1.600. Coupe n° 2.984).

par le *Leptospira ictero-hemorrhagiae* et non par le *L. canicola* [6].

*
**

L'étude expérimentale montrait alors que ce spirochète

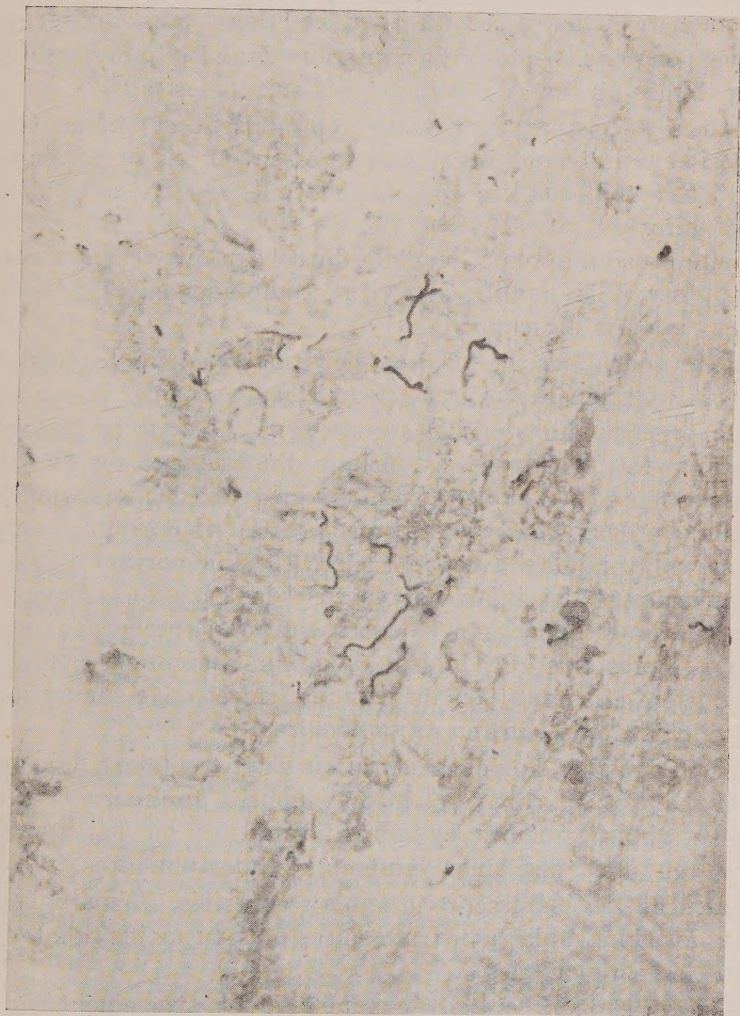


FIG. 4. — Rein de cobaye inoculé avec la souche « Laennec ».
Leptospires typiques. (Gross. : 1/1.800. Coupe n° 2.976.)

s'avérait identique au leptospire communément isolé chez les rats et chez l'homme atteint d'ictère infectieux.

La veille de sa mort, le 16 septembre, on inoculait le sang de Shang, à la dose de 10 cent. cubes, à un cobaye. Ce cobaye mourait le 2 octobre 1939 avec les lésions classiques de la spirochétose ictéro-hémorragique d'Inada : jaunisse diffuse et intense, hémorragies du tissu cellulaire, des épидidymes et des poumons. Leptospires nombreux dans les imprégnations argentiques du foie, des reins et des surrénales (fig. 4).

Tous les cobayes de passage reproduisent ce même type expérimental et nous insistons expressément sur la constance de l'ictère et l'évolution toujours mortelle, en moins de deux septénaires.

Cette sensibilité expérimentale du cobaye au virus est donc à opposer à la qualité des virus communément isolés des chiens atteints de néphrite.

Cette souche de leptospire, si virulente pour le cobaye, s'avérait également virulente pour le jeune chien.

Un premier chiot inoculé avec 3 cent. cubes de broyage de viscères (foie + surrénale + urine) d'un cobaye de passage Shang meurt en sept jours subictérique, sans hémorragie viscérale. Un deuxième chiot inoculé avec les viscères du premier meurt en six jours avec de l'ictère, des hémorragies juxta-intestinales et des infarctus typiques des poumons. Dans les reins, gros et blancs, on trouve à l'ultramicroscope de nombreux leptospires. Ce tableau anatomo-clinique si complet, avec ictère et aspect tigré du poumon, se retrouve sur un troisième chiot, qui meurt en un septénaire.

Les lésions histologiques des chiots s'apparentaient de même à la maladie du cobaye. : même néphrite tubulaire plus ou moins diffuse, mêmes cylindres granuleux ou hématiques, avec, en plus, des amas lymphoïdes intertubulaires. Foyers limités de dégénérescence granulaire du foie. Hématophagie dans les sinus de la rate. Leptospires plus ou moins nombreux dans les parenchymes.

Cobaye et jeune chien répondaient donc exactement sur le même mode au point de vue expérimental.

L'isolement du spirochète en culture n'a pas pu être réalisé en partant directement du sang des trois chiens et du foie de l'un d'entre eux. Par contre, on a obtenu par mise en culture du foie d'un cobaye (premier passage provenant du chien

Shang) un leptospire typique. La culture, positive dès le cinquième jour, était assez riche le onzième jour, montrant 5 à 6 spirochètes par champ ultra-microscopique. On l'a entretenue sans difficulté par passages sur sérum de lapin dilué au 1/5 sous huile de vaseline (souche Laennec).

*
* *

Il reste à envisager le comportement sérologique de ce leptospire isolé du sang de ces chiots ictériques.

I. — SÉROLOGIE DES 4 CHIENS MORTS D'ICTÈRE SPONTANÉ.

Le sérum de ces 4 chiens prélevé quelques heures avant leur mort a été éprouvé avec 3 souches de *L. canicola* conservées au laboratoire (P 209 Hond Utrecht IV ; P 5 Wubbeling et P 171 Allarie) [7].

L'épreuve faite à 1 p. 10, à 1 p. 100 et à 1 p. 1.000, s'est montrée rigoureusement négative. Le sérum d'un seul chien (Shang) s'est trouvé légèrement positif à 1 p. 10.

Les mêmes sérums de ces chiens ont servi au séro-diagnostic avec la souche classique « Verdun » du *Leptospira icterohemorrhagiae* isolée par A. Pettit d'un soldat français atteint d'ictère infectieux et entretenue au laboratoire depuis 1916.

Le sérum du chien Saint-Cloud, mort le 16 septembre 1939, agglutinait fortement à 1 p. 10 et à 1 p. 100 avec lyse, il agglutinait faiblement à 1 p. 1.000 sans lyse ; à 1 p. 2.000, il y avait de rares amas ; à 1 p. 4.000 subsistaient de très rares amas ; à 1 p. 8.000 séro-diagnostic négatif.

Résultats assez analogues chez Balto, mais sans lyse nette ; agglutination limite à 1 p. 4.000.

Les 2 autres chiens avaient un séro-diagnostic négatif à 1 p. 1.000 ; à 1 p. 100 résultat douteux (Shang) ou faible (Soisy), agglutination nette seulement à 1 p. 10.

Cette première étude sérologique menait déjà à l'idée que les spirochètes isolés de ces jeunes chiens n'étaient pas de l'espèce *L. canicola*, comme le faisaient prévoir l'évolution clinique et l'étude anatomo-pathologique.

II. — SÉROLOGIE DE 2 CHIENS ADULTES AYANT RÉSISTÉ AU VIRUS.

Il s'agit ici de la mère des 3 chiots (Mémère) et d'un chien âgé (Dick) inoculé sans résultat apparent avec le virus.

Voici une première série de résultats :

1. *Sérum de Mémère* (2 octobre 1939) mère des trois petits chiots ictériques :

Agglutination de la souche S.I.H. Verdun.

- + 10 faible, un peu de lyse.
- + 100 avec lyse.
- + 1.000 sans lyse.
- + très faible 4.000.
- ? 8.000 Limite supérieure à 4.000, inférieure à 8.000.
- Négative au delà.

Avec *L. canicola* P1, Hond Wubbeling.

- + 10 avec lyse.
- + 100.
- ± 1.000, à peu près limite.

2. *Sérum de Dick* :

Agglutination de la souche S.I.H. Verdun.

- 10.
- + 100 avec lyse.
- + 1.000 peu de lyse.
- + 2.000.
- ? 4.000.
- Négative au delà.

Avec *L. canicola* P₁, Hond Wubbeling.

- ± 10.
- ? 100.
- 1.000.

Cette deuxième étude sérologique mène encore à l'opinion formelle qu'il ne s'agit pas d'une leptospirose à *L. canicola*, mais d'une leptospirose à *L. ictero-hemorrhagiae*.

D'autre part, la réaction des immunisines montre également, au début de la maladie tout au moins, qu'il s'agit d'une leptospirose à *L. ictero-hemorrhagiae*. Dans chaque expérience, la quantité de virus a toujours été de 1 cent. cube. Il s'agissait du liquide surnageant un broyage de surrénale et de foie d'un cobaye inoculé avec la souche « Laennec » (tableau I).

TABLEAU I. — Réactions des immunisines avec le sérum « Mémère ».

TECHNIQUE	DOSES de sérum en cent. cubes	RÉSULTATS
<i>Première épreuve :</i>		
Inoculation sous-cutanée à 4		
cobayes du virus ictéro-hémor-	1	Survit.
ragique (souche Laennec) + sé-	0,2	Survit.
rum « Mémère » du 2 oc-	0,05	Mort le 12 ^e jour (ictère).
tobre 1939. Contact <i>in vitro</i>	0,01	Survit.
48 heures		
Cobaye témoin (virus seul) . .	0	Mort le 10 ^e jour (ictère).
<i>Deuxième épreuve :</i>		
Sérum du 2 octobre 1939. Contact	1	Survit.
1 heure avec virus Laennec .	0,2	Survit.
	0,05	Mort le 11 ^e jour (ictère).
	0,01	Mort le 11 ^e jour (ictère).
Cobaye témoin (virus seul) . .	0	Mort le 11 ^e jour (ictère).
<i>Troisième épreuve :</i>		
Sérum du 10 avril 1940. Contact	0,2	Mort le 7 ^e jour (subictère).
1 heure avec virus Laennec .	0,05	Mort le 7 ^e jour (pas d'ictère).
	0,01	Mort le 6 ^e jour (ictère).
Cobaye témoin (virus seul). . .	0	Mort le 7 ^e jour (pas d'ictère).

III

Une dernière étude sérologique s'imposait pour préciser les rapports antigéniques entre la souche « Laennec » isolée par culture d'un de nos chiens ictériques (Shang) et la souche classique « Verdun » du laboratoire.

Pour ce faire, nous avons mis en contact une série de sérums avec la culture « Laennec » et la culture « Verdun ».

Les sérums comportaient trois échantillons des chiots morts ictériques, deux échantillons de chiens adultes de notre chenil guéris, et enfin trois sérums expérimentaux anti-*canicola* agglutinant leurs souches respectives jusqu'à 1 p. 40.000, un sérum de cheval anti-*ictero-hemorrhagiae*, quatre sérums humains de malades, trois atteints d'ictère infectieux typique, le quatrième atteint d'une leptospirose atypique non ictérique.

Les résultats globaux sont résumés dans le tableau ci-joint (tableau II).

Ce tableau nécessite quelques commentaires. On voit tout d'abord une grande variabilité générale des chiffres allant de zéro jusqu'au million, mais la répartition suivant les trois

TABLEAU II.

NOMS DES SUJETS	AVEC LA SOUCHE Laennec Taux du sérum	AVEC LA SOUCHE Verdun Taux du sérum	AVEC LA SOUCHE <i>L. canicola</i> (P. 171) Taux du sérum
Chien Shang (ictérique) [qui a donné la souche Laennec] . . .	Limite vers 8 à 10.000.	Entre 100 et 1.000.	Limite inférieure à 10.
Chien Saint-Cloud (ictérique) . .	Limite vers 8 à 10.000.	Vers 4.000.	Vers 6.000.
Chien Soisy (ictérique) . . .	Limite vers 80.000.	Vers 100.	Négatif.
Chienne Mémère, 2 octobre . . .	Limite vers 10.000.	Vers 6.000.	Inférieur à 1.000.
Chienne Mémère, 22 janvier . . .	Limite vers 8.000.	Vers 1.000.	
Chien Dick.	Limite vers 80.000.	Vers 2.000.	Inférieur à 100.
<i>Sérum</i>			
<i>anti-ictéro-hémorragique :</i>			
Cheval 689	Limite vers 80.000.	A 40.000.	
<i>Malades :</i>			
Rig...	Limite vers 10 à 15.000.	A 10.000.	
G. Avr...	Dépasse 20.000.	A 30.000.	A 1.000.
Bret..., 19 décembre	Limite vers 1.000.000.	Limite vers 1.000.000.	
Le Br...	Dépasse 1.000.000.	Vers 1.000.000.	Limite supérieure 10.000.
<i>Sérums anti-canicola (lapins) :</i>			
P. 50 Hond-Bob.	Limite vers 1.000.	Inférieur à 1.000.	Limite à 40.000.
P. 1 Hond-Wubbeling.	Limite vers 1.000.	Inférieur à 1.000.	Limite à 40.000.
P. 171 Allarie.	Limite vers 1.000.	Inférieur à 1.000.	Limite à 40.000.

colonnes affecte un mode très particulier.

Tout d'abord, et pour n'y plus revenir, l'examen écarte la diagnose de l'espèce *canicola* pour nos leptospires canins. Par exemple, le sérum anti-*canicola* P 171 Allarie, qui agglutine son propre germe jusqu'à 1 p. 40.000, ne touche les souches Verdun et Laennec — celle-ci tirée d'un de nos chiens — qu'à 1 p. 1.000.

Inversement, un sérum humain (Le Br...), qui agglutine le *L. canicola* à 1 p. 10.000 est encore actif sur la souche Verdun comme sur la souche Laennec à 1 p. 1.000.000. De même, le sérum d'un de nos chiens ictériques (Soisy) entièrement négatif pour le *L. canicola*, est positif à 1 p. 80.000 avec la nouvelle souche Laennec du leptospire. Le sérum de Shang (qui ne dépasse pas 1 p. 100 avec *L. canicola*) agglutine sa propre souche entre 1 p. 8.000 et 1 p. 10.000.

Le chien Saint-Cloud, seul, donna une note à part. Il fournit, en effet, un chiffre fort élevé avec *L. canicola* (vers 1 p. 6.000) alors qu'avec la souche Verdun la limite de la réaction est voisine de 4.000, comme s'il s'agissait d'un

sérum d'infection à *L. canicola* coagglutinant le *L. ictero-hemorragiæ*.

Cette première indication ne peut être acceptée, car le même sérum Saint-Cloud donne, avec la souche Laennec, une agglutination plus élevée : entre 8 et 10.000. La majoration de l'agglutination avec la propre souche isolée de notre épizootie résout le problème. Ajoutons, par ailleurs, que la longue conservation du virus Verdun au laboratoire — depuis 1916 — a, peut-être, déprécié cette souche comparativement aux souches plus récemment isolées ! Cette manière de voir peut s'appuyer sur les résultats obtenus avec le sérum du cheval 689, sérum anti-*hemorragiæ* obtenu avec la souche Verdun. Or le sérum a une action plus évidente (80.000) sur la souche Laennec que sur sa propre souche (40.000 seulement).

Comme conclusion générale de cette étude sérologique on doit déduire que l'épizootie d'ictères infectieux observés au chenil de l'Hôpital Laennec en septembre 1939 est causée par un leptospire très éloigné du *L. canicola* et faisant partie du groupe de leptospires de l'ictère hémorragique. Avec les sérums humains hyper-actifs, frais, mais conservés à la glacière, la limite d'agglutinabilité est la même qu'il s'agisse de la vieille souche Verdun ou de la nouvelle souche Laennec. Avec le sérum de chiens de notre épizootie, il y a une agglutinabilité préférentielle incontestable avec la souche Laennec, sur la souche Verdun, 80.000 contre 100, 80.000 contre 2.000, 10.000 contre 1.000, 10.000 contre 6.000, 10.000 contre 4.000, 8.000 contre 1.000. Nul doute que notre souche Laennec dont l'étude expérimentale nous avait déjà montré l'aspect banal « ictéro-hémorragique » se révèle au point de vue sérologique comme d'un type assez spécial, mais ne justifiant pas une dénomination d'espèce. Ce *L. ictero-hemorragiæ* adapté au chien ne peut donc pas être considéré, sérologiquement parlant, comme absolument identique au *L. ictero-hemorragiæ* si souvent isolé chez l'homme : c'est un type distinct comme d'autres auteurs en ont déjà supposé ou reconnu l'existence [8]. Vauzel a isolé en Indochine [9], de cas de leptospiroses indigènes, des souches plus éloignées encore des variétés connues, au point de vue sérologique, que notre souche Laennec, mais qui ne devaient pas être considérées

non plus comme des espèces nouvelles. On peut se demander si notre culture conservera son caractère spécial en vieillissant ou à la suite de nombreux repiquages.

Enfin, reste à savoir la fréquence de cette nouvelle variété de leptospires en nosologie canine courante et peut-être même en nosologie humaine.

CONCLUSIONS.

1° Les jeunes chiens peuvent présenter une leptospirose spontanée maligne caractérisée par de l'ictère, de l'azotémie, de la cylindrurie et de l'albuminurie. Ces épizooties semblent assez rares en France.

2° Les lésions anatomiques se caractérisent par des hémorragies pulmonaires et des lésions histologiques d'hépatonéphrite.

3° Sur les coupes du rein d'un chien nous avons décelé quelques leptospires authentiques.

4° L'inoculation du sang provoque chez le cobaye une leptospirose ictéro-hémorragique typique.

5° Le passage des viscères du cobaye au jeune chien provoque une maladie mortelle avec ictère et hémorragie.

6° Une culture pure de leptospire a été obtenue en partant du foie d'un cobaye inoculé avec le sang d'un chien.

7° L'étude sérologique du sang des chiens mène à la conclusion de l'inactivité relative de leur sérum vis-à-vis de *L. canicola*. Par contre, une agglutination très nette se révèle vis-à-vis de *L. ictero-hemorrhagiæ*.

8° Le sérum des chiens agglutine à des taux plus élevés leur propre souche (dite « Laennec ») que la souche humaine cosmopolite (dite « Verdun »).

BIBLIOGRAPHIE

- [1] OKELL, DALLING et PUGH. *Veter. Journ.*, **81**, 1925. — LESBOUYRIÈS et VERRET. *Bull. de la Soc. centr. de Méd. Vétér.*, **78**, p. 58. — PANISSET (L.) et VERGE (J.). *Rev. génér. de Méd. Vétér.*, **34**, 1925, p. 555.
- [2] PALLASKE (G.). *Zeitschr. f. Infektionskrankh. d. Haustiere*, **43**, 1933, p. 25.
- [3] KANTOROVICZ. Cité d'après J. Verge. Les spirochétoses animales. Rapport au III^e Congrès de Pathologie comparée, Athènes, 1, 1936, section de méd. vétér., p. 58.

- [4] WIRTH (D.). *Wiener Tierarz. Monatschr.*, **22**, 1935, p. 129 ; *Ibid.*, **24**, 1937, p. 97, 129 et 161 ; *Wiener klin. Wochenschr.*, juillet 1937, n° 30, p. 1115.
- [5] KLARENBECK (A.) et SCHÜFFNER (W. A. P.). *Nederl. Tijdschr. v. Geneesk.*, **77**, 1933, p. 4271.
- Pour la bibliographie actuelle de la question des leptospiroses du chien, voir : A. Bessemans, P. Wittebolle et O. de Borchgrave. *C. R. de la Soc. de Biol.*, **129**, 1938, p. 906.
- Pour les travaux antérieurs, nous renvoyons à la monographie de A. Pettit : Contribution à l'étude des Spirochétidés, Paris, 1929.
- [6] SCHÜFFNER (W. A. P.) et WALCH-SORGDRAGER (B.). *Bull. de l'Office intern. d'Hyg.*, **29**, 1937, p. 297.
- [7] Nous devons ces souches à l'obligeance de M. le Prof. W. Schüffner, d'Amsterdam.
- [8] SCHLOSSBERGER (H.), GRILLO (J.) et SCHEELE (L.). *Klin. Woch.*, **14**, 1935, p. 1133.
- [9] VAUCEL. *Bull. de la Soc. Méd. Chir. Indochine*, 1936, p. 1115 ; *Ibid.*, 1937, p. 385 ; *Arch. de l'Institut Pasteur d'Indochine*, octobre 1937.

ÉTUDE SUR LES PLÉIADES ISOZÉRIQUES DU SANG

(DEUXIÈME MÉMOIRE)

SUR L'HÉRÉDITÉ DES PLÉIADES

par L. HIRSZFELD et M^{lle} AMZEL.

Dans un mémoire précédent, nous avons défini la notion des *pléiades* comme l'expression de l'intensité des *propriétés groupales*. En premier lieu, il faut se demander quelle est la base héréditaire des pléiades particulières, quel est le génotype des formes de transition que nous venons de décrire. Jusqu'à présent, on a tenu compte dans les recherches génétiques surtout de A_1 , A_2 et B. Le schéma simple de la loi de Mendel appliqué à l'hérédité des groupes sanguins doit être élargi, afin de pouvoir prendre en considération l'intensité des propriétés groupales. A cet effet, nous envisagerons la loi de Mendel sous la forme de trois schémas :

Le premier exemple, qui sert à illustrer la *dominance absolue* : le croisement de l'individu noir et blanc, donne dans la première génération *tous* les individus noirs.

Le deuxième exemple représente le cas d'équivalence génétique : aucune des propriétés n'est en état de dominer l'autre ; sur le schéma, une moitié de l'individu est noire, l'autre est blanche.

Le troisième exemple représente le cas de *dominance partielle* : la propriété noire domine partiellement la propriété blanche. Sur le schéma, les *trois quarts* de l'individu sont noirs, un *quart* est blanc.

Il est évident que ces trois exemples ne sont que des modèles exprimant l'idée de la force créatrice différente des gènes. Parmi les trois cas cités il faut admettre l'existence de toutes les formes de transition.

Après ces remarques d'ordre général, passons aux problèmes groupaux suivants :

a) Suivant quel schéma se transmettent les groupes san-

guins A et B par rapport à O, abstraction faite de l'appartenance aux pléiades ?

b) Suivant quel schéma se transmettent les pléiades au sein du même groupe ?

c) Suivant quel schéma se transmet le groupe A par rapport à B appartenant aux mêmes ou à des pléiades différentes ?

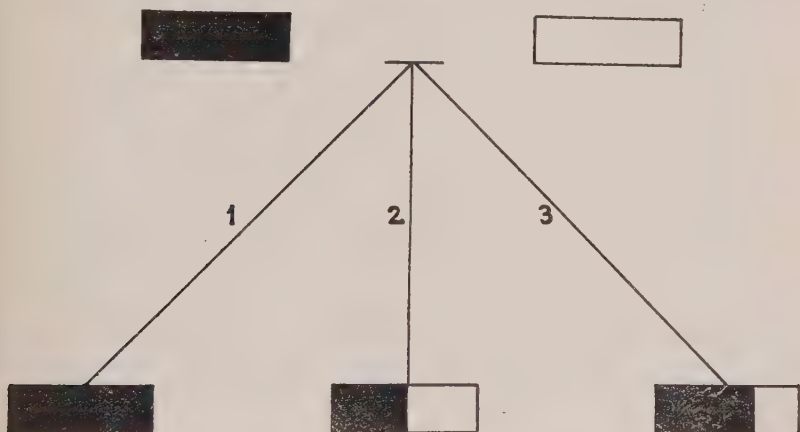


FIG. 1.

a) HÉRÉDITÉ DES GROUPES SANGUINS A ET B PAR RAPPORT A O
SANS CONSIDÉRER LES PLÉIADES.

A la base des premiers travaux de von Dungern et Hirsfeld, on a accepté sans conteste que A et B dominent complètement O. On aurait donc affaire au premier cas de notre schéma. A vrai dire, la preuve expérimentale n'en a pas été donnée, car presque toutes les recherches ont été effectuées à l'aide de sérums anti-A et anti-B et non à l'aide du sérum anti-O inconnu à cette époque. Ainsi on n'a pas employé le réactif qui aurait permis de constater la présence ou l'absence du récepteur O dans le phénotype. Ce problème apparut quand Greenfield, dans le laboratoire de Schiff, introduisit comme réactif le sérum normal de bœuf (anti-O). Comme il a été mentionné, cet auteur explique l'agglutinabilité des hématies A et B par le sérum anti-O par leur hétérozygotie (génotype AO ou BO). Dernièrement, Jadin et Dahr ont attiré

l'attention sur le fait que le sang des enfants de génotype AO absorbe les anticorps anti-O plus fortement que le sang de leurs parents de génotype AA. Dans notre précédent mémoire, nous avons prouvé qu'une telle hypothèse n'est pas justifiée. Les résultats de Dahr sont probablement dus au fait que chez les enfants en question ont apparu des formes de A moins mutées, contenant plus d'élément O, et par conséquent se laissant agglutiner plus facilement par le sérum anti-O. La justesse de cette supposition sera démontrée plus loin. Thomsen et ses collaborateurs supposent que, dans A_2O , le gène O se manifeste dans le phénotype ; c'est pourquoi, d'après ces auteurs, le sérum anti-O réagit avec les hématies A_2 . Nous avons démontré plus haut que l'explication des auteurs danois en ce qui concerne A_2 n'est pas fondée, car les hématies A_2A_2 ou A_1A_2 ou A_2B réagissent également avec le sérum anti-O. *En prenant en considération l'hérédité des formes plus fortes, comme A_1 et A_2 , B_1 ou B_2 par rapport à O, on doit appliquer, au moins dans la plupart des cas, la loi de la dominance complète.*

b) HÉRÉDITÉ DES PLÉIADES AU SEIN DU MÊME GROUPE.

Prenons comme point de départ le rapport de A_1 envers A_2 . On dispose ici de données expérimentales assez nombreuses pour pouvoir en tirer certaines conclusions. Landsteiner et Levine, Thomsen, Friedenreich et Zacho ont démontré que A_1 domine A_2 , ce qui a été confirmé par tous les auteurs. Thomsen, Friedenreich et Worsae ont émis l'hypothèse qu'aux propriétés A_1 et A_2 correspondaient les gènes particuliers A_1 et A_2 . Thomsen envisage la possibilité que ces gènes ne diffèrent que par leur masse. Vu la dominance de A_1 sur A_2 , A_1 ne peut pas apparaître chez les enfants, s'il n'existait pas chez les parents ; A_2 peut se dissimuler dans le génotype des parents A_1 . Le génotype du groupe A_1 peut donc être A_1A_1 ou A_1A_2 ou bien A_1O , le génotype du groupe A_2 peut être A_2A_2 ou A_2O . L'individu A_1 ayant avec la femme O ou B un enfant A_1 et un autre A_2 doit avoir le génotype A_1A_2 ; par conséquent, il ne pourrait pas avoir d'enfant O. Les recherches des autres auteurs et les nôtres ont généralement confirmé

la dominance de A_1 sur A_2 , bien qu'il en existe certaines exceptions. Déjà, dans leurs premières recherches concernant 69 familles, Landsteiner et Levine ont observé chez les deux parents A_2 trois enfants A_1 . Thomsen et Friedenreich ont décrit une famille $A_2 \times O$ dont deux enfants étaient A_1 . Les auteurs ont expliqué ce fait par l'hypothèse que le A_2 du père était en réalité un A_1 affaibli par l'âge. Quelques observations s'opposent à la théorie des gènes distincts A_1 et A_2 . Wiener et Rothberg ont décrit une famille $A_1 \times O$ avec deux enfants O, un A_1 et un autre A_2 . Matta a décrit la famille suivante :

La grand'mère maternelle appartenait au groupe O, génotype OO ;

La mère appartenait au groupe A_1 , génotype A_1O ;

Le père appartenait au groupe B, génotype BO ;

Le premier enfant appartenait au groupe A_2 , génotype A_2O ;

Le deuxième enfant appartenait au groupe A_1 , génotype A_1O ;

Le troisième enfant appartenait au groupe A_2B , génotype A_2B ;

Le quatrième enfant appartenait au groupe A_1 , génotype A_1O .

Puisque le génotype de la mère devrait être A_1O (sa mère étant O), elle ne pouvait pas avoir un enfant A_2B et A_2 avec un homme du groupe B.

Matta a essayé d'expliquer ces exceptions en admettant un génotype différent. Il admet donc que le génotype groupal ne dépend pas de deux, mais de quatre gènes dont deux seraient conjugués, deux alléomorphes. L'auteur distingue donc les formes : AAAA, AAAO, AAOO, AOOO et BBBB, BBBO, BBOO, BOOO.

Le nombre différent des gènes peut être la conséquence du « crossing over », et de cette façon l'auteur explique la descendance A_1 chez les parents A_2 : un des gènes A non alléomorphe passerait à l'autre chromosome augmentant le nombre de A conjugués. L'auteur explique la réactivité des hématies AB avec le sérum anti-O par la présence de gènes O, conjugués aux gènes A et B sous une forme particulière.

Par la présence de telles formes l'auteur explique les exceptions à la règle de Bernstein.

L'observation de Matta que le sang des individus appartenant aux groupes A et B montre une agglutinabilité différente par le sérum anti-O est juste, et son effort pour expliquer ce phénomène par la différence du génotype est fondé.

L'admission de trois ou de quatre gènes allélomorphes n'explique cependant pas toute la richesse des formes de transition. Déjà la constatation de A_3 , A_4 , A_5 , etc..., mènerait à l'augmentation du nombre hypothétique des gènes constituant le groupe A. Mais, à notre avis, ni les données de Matta, ni d'autres n'autorisent jusqu'à présent la détermination du nombre exact des gènes en question. L'auteur admet quatre gènes en se basant sur l'agglutinabilité des hématies : les hématies de génotype AAAA ne seront pas agglutinées par le sérum anti-O ; les AAAO le seront à la dilution 2 + 4, les AAOO, à la dilution 8 + 16, et les AOOO ($= A_2$) à la dilution 32. L'auteur se sert de son sérum à la dilution géométrique ; en le titrant d'une façon plus précise (arithmétique), il aurait trouvé une autre échelle plus étendue, à la base de laquelle il aurait dû admettre l'existence d'un plus grand nombre de gènes correspondant aux autres formes de transition.

En effet, l'hypothèse de quatre gènes n'a pas été confirmée par le calcul biostatistique. Pauvau et Moureau, en admettant quatre gènes, ont calculé le pourcentage de gènes et de groupes correspondants dans la population et ont comparé leurs chiffres avec ceux de Matta. Si nous désignons la fréquence des gènes O, A et B par o, a et b, et si nous admettons la combinaison de quatre gènes comme base des propriétés groupales, nous devons nous attendre à ce que $(o + a + b)^4 = o^4 + a^4 + b^4 + 4a^3b + 4b^3o + \dots$ o^4 corresponde à la fréquence des gènes OOOO, a^4 correspondrait à AAAA, etc... En admettant donc que 17 personnes du matériel de Matta de génotype AAAA contiennent 68 gènes A, 17 personnes de génotype AAAO contiennent 51 gènes A et 17 O, 117 personnes AAOO contiennent 234 gènes A et 234 gènes O, etc., etc..., nous obtiendrons pour la population entière, se composant chez Matta de 434 individus, la composition de gènes suivante : A = 475 ; O = 1.007 ; B = 254 (total 1.736, c'est-à-dire 434×4). D'où un pourcentage $a = 0,2737$, $b = 0,1463$, $o = 0,5800$. On peut donc déterminer le nombre d'individus du groupe O de génotype OOOO $= o^4 = 11,316$; d'individus AAAA $= a^4 = 0,561$; AAAO $= 4a^3o = 4,756$, etc... En remplaçant le pourcentage par les nombres absolus et en les comparant avec les données de Matta, les auteurs n'ont obtenu aucune concordance. Ainsi, il y avait 110 individus du groupe O, il fallait s'attendre à 49 ; il y avait 17 individus AAAA au lieu de 2,4 ; il y avait 117 AAOO au lieu de 20,6, etc... Comme on voit, l'hypothèse de quatre gènes partiellement conjugués ne correspond pas à la réalité à la lumière du contrôle biostatistique.

Dans nos travaux antérieurs nous avons attiré l'attention sur la nécessité de soumettre à l'analyse génétique les résidus

de la substance O dans A et B. Nous avons admis provisoirement qu'aux formes particulières de transition correspondent les gènes particuliers, comme il a été admis par les auteurs danois pour A_1 et A_2 . Sans entrer dans le détail de la structure éventuelle des génotypes A_1 et A_2 , bornons-nous à constater que A_1 domine A_2 . Il a été démontré que, par comparaison avec A_2 , A_1 contient plus d'élément A et moins d'élément O, qu'il est plus riche en matière dominante. Nous pouvons donc affirmer que *l'A plus fort, contenant plus d'A et moins de O, plus éloigné de son allélomorphe récessif O, domine la forme plus faible qui contient plus d'élément O, forme moins éloignée de son allélomorphe récessif*. En admettant que la propriété A provienne de la forme O, nous pouvons dire que *les formes de mutation sérologique plus avancée dominent celles de mutation moins avancée*.

Cette façon de formuler permettra de déterminer l'hérédité non seulement de A_1 et de A_2 , mais de toutes les formes de transition, c'est-à-dire des pléiades.

c) HÉRÉDITÉ DU GROUPE A PAR RAPPORT AU GROUPE B
EN CONSIDÉRANT LEURS PLÉIADES.

En titrant les hématies AB à l'aide des sérums anti-A et anti-B, on peut reconnaître si A ou B est affaibli dans cet ensemble. A la suite de recherches de ce genre, Thomsen et ses collaborateurs sont arrivés à la conclusion que A devient plus faible sous l'influence de B, donc que B domine partiellement A. Ce fait constant par rapport aux hématies A_2 n'était que légèrement marqué, bien que constant aussi par rapport aux hématies A_1 . En Allemagne, Hahn a également constaté l'affaiblissement de A_2 , tandis que A_1 ne le cédait pas à B. Nos recherches, effectuées partiellement avec Kostuch, ont été poursuivies d'une façon différente : nous avons comparé l'agglutinabilité des hématies des *parents AB et de leurs enfants A et B* à l'aide du sérum α et β . Nous avons voulu ainsi éviter les différences d'agglutinabilité indépendantes de l'influence mutuelle dans le groupe AB.

Voici nos résultats :

	A AFFAIBLI B NON AFFAIBLI	A NON AFFAIBLI B AFFAIBLI	A AFFAIBLI B AFFAIBLI	A NON AFFAIBLI B NON AFFAIBLI	TOTAL
A ₁	4	16	8	2	27
A ₂	10	—	1	—	11

Nous voyons que B affaiblit toujours A₂, mais B est dans la plupart des cas affaibli par A₁, bien que dans un tiers des cas A et B soient également affaiblis. Donc, le degré de domination réciproque est en général le suivant :

$$A_1 \succ B \succ A_2 > 0 \text{ où } > \text{ exprime la domination.}$$

En tenant compte des pléiades, on constate ici la même loi que nous avons constatée par rapport à A₁ et A₂, notamment que *la forme plus mutée, moins surchargée de la substance O, DOMINE LA FORME PLUS FAIBLE*. En dehors des formes A₁ et A₂, nous avons constaté l'existence d'autres formes de transition, également caractérisées par la différente teneur en élément O, comme A_j, A_r et A_m. Le problème se pose donc de savoir quel est le rapport réciproque de toutes les autres formes de transition mentionnées.

DONNÉES EXPÉRIMENTALES.

Jusqu'à présent, nous avons examiné 41 familles. Ce nombre est assez limité ; nous présentons cependant déjà nos résultats, n'ayant pas pour le moment la possibilité de continuer nos recherches. Notre matériel a été classé non pas suivant l'importance groupale, mais d'après l'appartenance pléiadique.

Le premier tableau réunit tous les cas où l'un des parents appartient à la pléiade *j*, le second les familles appartenant à la pléiade *r*, etc... Dans les cas où c'était possible, nous avons essayé de déterminer le génotype des individus, en partant du principe des gènes particuliers correspondant aux pléiades. Comme nous le verrons, la forme plus mutée domine la forme moins mutée, donc les formes moins mutées peuvent être cachées dans le génotype des formes plus fortes. Pour ne pas les citer toutes chaque fois, nous nous sommes servis des abréviations suivantes : A_jA < *j*, ce qui signifie toutes les formes inférieures à *j*, plus rapprochées du O. Nous employons le même symbole pour les formes inférieures à A₂, notre calcul ayant démontré que peut-être

7 p. 100 des individus sont porteurs de pléiades récessives inférieures. à A_2 . Donc le génotype de A_2 sera : A_2A_2 ou $A_2A < 2$ ou A_2O . Dans chaque expérience, comme celles résumées dans le tableau XI, nous avons déterminé l'agglutinabilité en la comparant à l'agglutinabilité des hématies étalons, car le taux du sérum même si celui-ci est conservé dans des conditions favorables, subit parfois des changements.

Dans les familles où l'un ou les deux parents appartiennent aux pléiades A_j ou B_j , on peut rencontrer des enfants appartenant aux mêmes pléiades ou aux pléiades inférieures. La famille n° 44 HK s'oppose à la thèse des gènes particuliers, correspondants aux formes particulières de transition.

TABLEAU XI. — Familles dans lesquelles un des parents du groupe A ou B appartient à la pléiade j .

DATE	NUMÉRO de la famille	MEMBRES de la famille	AGE en années	GROUPE et pléiade	GÉNOTYPE
3 mars 1938 . .	3	Père.	45	Aj	AjO
		Mère.	42	O	OO
		Enfant I.	22	O	OO
		Enfant II.	20	O	OO
		Enfant III.	18	O	OO
6 février 1939 . .	6	Enfant IV.	14	O	OO
		Père.	59	Aj	AjAr
		Mère.	56	O	OO
		Enfant I.	26	Ar	ArO
		Enfant II.	18	Ar	ArO
27 mars 1939 . .	12	Père.		Aj	AjAr
		Mère.		O	OO
		Enfant I.		Aj	AjO
		Enfant II.		Ar	ArO
17 janvier 1938 . .	34 HK	Père.		Aj	?
		Mère.		O	OO
		Enfant I.		Ar	ArO
		Enfant II.		O	OO
		Enfant III.		Ar	ArO
		Enfant IV.		Aj	AjO (1)
		Enfant V.		O	OO
17 janvier 1939 . .	19	Père.	48	O	OO
		Mère.	45	Bj	BjBr
		Enfant I.	16	Bj	BjO
		Enfant II.	9	Br	BrO
11 mai 1938. . .	42 HK	Père.		Aj	AjAm ou AjA < m ou AjO
		Mère.		Ar	ArAm ou ArA < m ou AmO
		Enfant I.		Ar	ArAm ou ArA < m ou ArO
		Enfant II.		Am	AmAm ou AmA < m ou AmO
29 mars 1939 . .	10	Père.	50	Ar	ArAr ou ArA < r ou ArO
		Mère.	44	Aj	AjA < j ou AjO
		Enfant I.	15	Ar	ArAr ou ArA < r ou ArO
		Enfant II.	5	Ar	ArAr ou ArA < r ou ArO

(1) Notre sang étalon Jas.

TABLEAU XII. — Familles dans lesquelles un ou deux parents du groupe A ou B appartiennent à la pléiade *r*.

DATE	NUMÉRO de famille	MEMBRES de la famille	ÂGE	GROUPE et pléiade	GÉNOTYPE
15 décembre 1938	4	Père.	44 ans.	Ar	ArO
		Mère.	45 ans.	O	OO
		Enfant I.	14 ans.	O	OO
		Enfant II.	12 ans.	O	OO
		Enfant III.	9 ans.	O	OO
		Enfant IV.	8 ans.	O	OO
15 décembre 1938	5	Enfant V.	5 ans.	Ar	ArO
		Père.	50 ans.	O	OO
		Mère.	46 ans.	Ar	ArO
		Enfant I.	23 ans.	O	OO
		Enfant II.	18 ans.	Ar	ArO
		Enfant III.	16 ans.	O	OO
13 novembre 1938	13	Père.	50 ans.	Ar	ArO
		Mère.	49 ans.	O	OO
		Enfant I.	15 ans.	O	OO
		Enfant II.	13 ans.	O	OO
		Enfant III.	6 ans.	Ar	ArO
		Père.	51 ans.	Ar	ArO
19 janvier 1939. . .	22	Mère.	47 ans.	Bm	BmO
		Enfant I.	13 ans.	Ar	ArO
		Enfant II.	9 ans.	O	OO
		Père.	41 HK	B? (1)	B?O (1)
		Mère.		Ar	ArO
		Enfant I.		O	OO
12 mai 1938	43 HK	Enfant II.		Ar	ArO
		Père.		Am	AmO
		Mère.		Br	BrO
		Enfant I.		Br	BrO
		Enfant II.		O	OO
		Père.	?	A? (2)	A?O (2)
11 novembre 1938	29	Mère.	49 ans.	O	OO
		Enfant I.	24 ans.	O	OO
		Enfant II.	19 ans.	Ar	ArO
		Enfant III.	17 ans.	Ar	ArO
		Enfant IV.	16 ans.	O	OO
		Enfant V.	14 ans.	O	OO
9 février 1939. . .	8	Enfant VI.	7 ans.	Ar	ArO
		Père.	40 ans.	Ar	ArAr ou ArA < <i>r</i> ou ArO
		Mère.	40 ans.	Ar	ArAr ou ArA < <i>r</i> ou ArO
		Enfant I.	14 ans.	Ar	ArAr ou ArA < <i>r</i> ou ArO
		Père.	40 ans.	Ar	ArAm
		Mère.	40 ans.	Ar	ArA ₃
9 février 1939. . .	9	Enfant I.	5 ans.	A ₃ B!	A ₃ B
		Enfant II.	5 ans.	Am	AmAr ou AmA ₃
		Enfant III.	3 ans.	Ar	ArAr ou ArAm ou ArA ₃
		Enfant IV.	4 mois.	Am	AmAr ou AmA ₃
		Père.	48 ans.	Ar	ArAm ou ArO
		Mère.	40 ans.	Ar	ArAm ou ArO
31 mars 1939. . . .	31	Enfant I.	46 ans.	Am	AmAm ou AmO
		Enfant II.	44 ans.	Ar	ArAr ou ArAm ou ArO
		Enfant III.	43 ans.	Ar	ArAr ou ArAm ou ArO
		Enfant IV.	8 ans.	Ar	ArAr ou ArAm ou ArO
		Enfant V.	6 ans.	Ar	ArAr ou ArAm ou ArO

(1) La pléiade du père n'a pas été examinée.

(2) Ni le groupe ni la pléiade n'ont été examinés.

TABLEAU XIII. — Familles dans lesquelles un ou deux parents du groupe A ou B appartiennent à la pléiade *m*.

DATE	NUMÉRO de famille	MEMBRES de la famille	ÂGE en années	GROUPE et pléiade	GÉNOTYPE
1 mars 1939 . . .	32	Père. Mère. Enfant I. Enfant II. Enfant III. Enfant IV.	53 55 17 15 12 10	O Am Am Am Am Am	OO AmAm ou AmA < <i>m</i> ou AmO AmO AmO AmO AmO
15 mai 1938	39 HK	Père. Mère. Enfant I. Enfant II. Enfant III.	 	O Am Am Am O	OO AmO AmO AmO OO
10 mai 1938	37 HK	Père. Mère. Enfant I.	54 54 18	O Am Am	OO AmAm ou AmA < <i>m</i> ou AmO AmO
5 février 1939. . .	18	Père. Mère. Enfant I. Enfant II. Enfant III. Enfant IV.	45 48 17 16 14 10	Bm O O O Bm Bm	BmO OO OO OO BmO BmO
4 mai 1938	38 HK	Père. Mère. Enfant I. Enfant II.	 	Bm O Bm Bm	BmBm ou BmB < <i>m</i> ou BmO OO BmO BmO
10 janvier 1939. . .	17	Père. Mère. Enfant I. Enfant II. Enfant III. Enfant IV.	39 41 17 16 14 7	Bm O Bm B ₂ Bm Bm	BmB ₂ OO BmO B ₂ O BmO BmO
15 mai 1938	40 HK	Père. Mère. Enfant I. Enfant II. Enfant III.	 	O Bm O O Bm	OO BmO OO OO BmO
1 ^{er} novembre 1938 .	20	Père. Mère. Enfant I. Enfant II. Enfant III. Enfant IV.	52 46 19 15 11 9	O Bm O O Bm	OO BmO OO OO BmO
16 février 1939. . .	39	Père. Mère. Enfant I.	65 46 18	Am Ar A ₂	AmA ₂ ou AmA < 2 ou AmO ArA ₂ ou ArA < 2 ou ArO A ₂ A ou A ₂ A < 2 ou A ₂ O
1 novembre 1938 .	21	Père. Mère. Enfant I. Enfant II. Enfant III. Enfant IV. Enfant V.	48 14 13 12 8 6 3	B ₁ Bm B ₂ Bm B ₂ Bm Bm	B ₁ B ₂ ou B ₁ B < 2 ou B ₂ O BmB ₂ ou B ₁ B < 2 ou B ₂ O B ₁ B ₂ ou B ₁ B < 2 ou B ₂ O BmB ₂ ou B ₁ B < 2 ou B ₂ O B ₂ B ₂ ou B ₁ B < 2 ou B ₂ O BmB ₂ ou B ₁ B < 2 ou BmO BmB ₂ ou B ₁ B < 2 ou BmO

DATE	NUMÉRO de famille	MEMBRES de la famille	ÂGE en années	GROUPE et pléiade	GÉNOTYPE
17 janvier 1939 . .	30	Père. Mère. Enfant I. Enfant II. Enfant III. Enfant IV. Enfant V. Enfant VI.	40 20 18 14 11 4 3	B ₂ ? (1) Bm Bm Bm Bm O B ₂ Bm	B ₂ O? (1) BmO BmB ₂ ou BmO BmB ₂ ou BmO BmB ₂ ou BmO OO B ₂ O BmB ₂ ou BmO
3 février 1939. . .	33	Père. Mère. Enfant I. Enfant II. Enfant III. Enfant IV. Enfant V.	45 42 20 16 14 12 8	? Bm Bm Bm Bm Bm Bm	? BmBm ou BmB < m ou Bm BmBm ou BmB < m ou Bm BmBm ou BmB < m ou Bm BmBm ou BmB < m ou Bm BmBm ou BmB < m ou Bm BmBm ou BmB < m ou Bm
26 avril 1938. . . .	35 HK	Père. Mère. Enfant I. Enfant II. Enfant III.		B ou A ₂ B? (2) Am A ₂ A ₂ B Am	BO ou A ₂ B? AmA ₂ ou AmA < 2 ou AmO A ₂ B ₂ ou AmA < 2 ou A ₂ O AmB AmA ₂ ou AmA < 2 ou AmO
26 avril 1938. . . .	36 HK	Père. Mère. Enfant I.		Am O Am	AmA ₂ ou AmO OO AmO (3)

(1) Les hématies du père n'ont pas été examinées; il appartient selon toute probabilité au groupe B₂, son génotype serait B₂O.

(2) Les hématies du père n'ont pas été examinées; il appartient selon toute probabilité au groupe B ou A₂, son génotype serait BO ou A₂B.

(3) Notre sang étalon Am (Mor.).

Il s'agit d'une famille d'où proviennent nos hématies étalons du type Jas : dans cette famille $A_j \times O$, trois enfants qui ont hérité le groupe A du père, deux enfants appartiennent à la pléiade Ar, un enfant appartient à Aj. Le génotype du père devrait être AjAr; cependant, deux autres enfants appartiennent au groupe O. Il faut rappeler que même dans les familles A₂ de telles exceptions ont été décrites.

Dans les familles où l'un ou les deux parents appartiennent à la pléiade r, les enfants appartiennent à la même pléiade ou à une forme de mutation moins avancée, ou bien au groupe O. Nous n'avons jamais constaté dans ces familles d'enfant appartenant aux formes de transition supérieures à celles des parents.

Dans la famille n° 9, chez un des jumeaux apparut le groupe AB, tandis que chez les deux parents l'élément B était absent. L'élément A chez cet enfant était à peine marqué (probablement A₂B). Vu les conditions sociales de cette famille, nous ne pouvons pas exclure l'origine

illégitime de cet enfant. Puisque l'enfant a dû hériter la propriété B du père, le génotype de la mère a pu être déterminé comme ArA_2 ou bien ArA_3 .

Dans les familles où l'un ou les deux parents appartiennent à la pléiade m , nous observons des enfants appartenant à la pléiade m ou 2, ou bien au groupe O. Nous n'avons pas trouvé un enfant appartenant aux pléiades supérieures r ou j . Dans ces familles, nous ne constatons pas d'exceptions à la thèse des gènes particuliers, correspondants aux pléiades particulières.

TABEAU XIV. — Familles dans lesquelles un ou deux parents sont A_2 ou B_2 .

DATE	NUMÉRO de famille	MEMBRES de la famille	ÂGE en années	GROUPE et pléiade	GÉNOTYPE
24 février 1939.	41	Père.	56	O	OO
		Mère.	52	A_3	A_2O
		Enfant I.	22	O	OO
		Enfant II.	18	A_2	A_2O
		Enfant III.	16	A_2	A_2O
22 avril 1939. .	46	Père.	52	O	OO
		Mère.	52	B_2	B_2O
		Enfant I.	28	B_2	B_2O
		Enfant II.	26	O	OO
		Enfant III.	10	B_2	B_2O
27 janvier 1939.	44	Père.	67	A_2	A_2O
		Mère.	50	A_2	
		Enfant I.	29	A_2	A_2A_2 ou A_2O
		Enfant II.	17	O	OO
27 janvier 1939.	45	Père.	29	A_2	A_2A_2 ou $A_2A < 2$ ou A_2O
		Mère.	29	A_2	A_2A_2 ou $A_2A < 2$ ou A_2O
		Enfant I.	6	A_2	A_2A_2 ou $A_2A < 2$ ou A_2O
		Enfant II.	4	A_2	A_2A_2 ou $A_2A < 2$ ou A_2O
		Enfant III.	1	A_2	A_2A_2 ou $A_2A < 2$ ou A_2O

Dans les familles où l'un ou les deux parents appartiennent à la pléiade 2, les enfants appartiennent à la même pléiade ou au groupe O. Il n'y avait pas d'exceptions à la thèse de gènes particuliers.

Les tableaux V, VI, VII et VIII présentent les résultats détaillés de nos expériences.

Considérons la totalité de nos cas présentée sous la forme suivante :

FAMILLES dans lesquelles au moins l'un des parents appartient à la pléiade	NOMBRE de familles	NOMBRE d'enfants	GROUPE O	GROUPE A				GROUPE B			
				2	m	r	j	2	m	r	j
<i>j</i>	7	22	6	—	4	8	22	—	—	1	1
<i>r</i>	10	32	14	—	3	14	—	—	—	1	—
<i>m</i>	14	45	9	2	8	—	—	4	22	—	—
2	2	11	3	6	—	—	—	2	—	—	—

En ne considérant que l'appartenance aux pléiades, faisant abstraction des groupes, en additionnant les cas A_j et B_j , A_r et B_r , etc..., nous obtenons :

PARENTS	ENFANTS				
	0	2	m	r	j
<i>j</i>	6	»	4	9	3
<i>r</i>	14	»	3	15	»
<i>m</i>	9	6	30	»	»
2	3	8	»	»	»

Il apparaît ainsi que les pléiades contenant moins de substance O, donc plus mutées d'après notre hypothèse, dominent les pléiades moins mutées. Il existe donc un rapport présentant l'élargissement de la thèse de dominance de A_1 sur A_2 , notamment :

$$j > r > m > 2 > 0.$$

Les lois formulées pour l'hérédité des formes A_1 et A_2 peuvent également être appliquées aux autres formes de transition.

Passons à présent au problème du rapport réciproque des formes de transition A et celles du groupe B. Le fait de la domination de A_1 sur B et de B sur A_2 a été expliqué par nous par l'appartenance plus fréquente de A_1 aux pléiades supérieures. La constatation de formes de transition *j*, *m* et *r* exige qu'il soit précisé à quelles pléiades appartiennent les facteurs A et B constituant le groupe AB. Il est difficile de résoudre ce problème, car en agglutinant les hématies AB par le sérum anti-O, nous ne pouvons pas déterminer lequel de ces deux facteurs est responsable de l'agglutinabilité du

DATE	NUMÉRO de famille	MEMBRES de famille	GROUPE et pléiade	SÉRUM α OU β DILUÉ					SÉRUM ANTI-O DILUÉ				
				1/4	1/2	1/4	1/8	1/16	1/50	1/100	1/200	1/400	1/800
6 février 1939 . . .	6 Aj \times O	Père.	Aj	+++	+++	++	+	—	++	±±	++	++	++
		Mère.	O	+++	+++	++	+	±±	++	±±	++	++	++
		Enfant I.	Ar	+++	+++	++	+	—	++	++	++	++	++
		Enfant II.	Ar	+++	+++	++	+	—	++	++	++	++	++
		Jas.	Aj	+++	+++	++	+	—	++	++	++	++	++
27 mars 1939 . . .	42 Aj \times O	R.	Ar	+++	+++	++	+	—	++	++	++	++	++
		Mor.	Am	+++	+++	++	+	—	++	++	++	++	++
		Dom.	Bm	+++	+++	++	+	—	++	++	++	++	++
		Hir.	O	+++	+++	++	+	—	++	++	++	++	++
		Père.	Aj	+++	+++	++	+	—	++	++	++	++	++
17 janvier 1939 . . .	49 O \times Bj	Mère.	O	+++	+++	++	+	—	++	++	++	++	++
		Enfant I.	Bj	+++	+++	++	+	—	++	++	++	++	++
		Enfant II.	Bj	+++	+++	++	+	—	++	++	++	++	++
		Jas.	Ar	+++	+++	++	+	—	++	++	++	++	++
		R.	Am	+++	+++	++	+	—	++	++	++	++	++
17 janvier 1938 . . .	34 HK	Mor.	O	+++	+++	++	+	—	++	++	++	++	++
		Dom.	Bm	+++	+++	++	+	—	++	++	++	++	++
		Hir.	O	+++	+++	++	+	—	++	++	++	++	++
		Père.	Aj	+++	+++	++	+	—	++	++	++	++	++
		Mère.	O	+++	+++	++	+	—	++	++	++	++	++

(1) Examen de la famille Jas. Les hématies de l'enfant IV nous ont servi d'étalon Aj pour toutes nos expériences.

DATE	NUMÉRO de famille	MEMBRES de la famille	GROUPE et phénotype	SÉRUM α ou β DILUÉ					SÉRUM ANTI-O DILUÉ				
				1/1	1/2	1/4	1/8	1/16	1/50	1/100	1/200	1/400	1/800
30 janvier 1939 . . .	17	Père.	Bm	++	++	++	++	+	++	++	++	++	++
		Mère.	O	++	++	++	++	(+)	++	++	++	++	++
		Enfant I.	Bm	++	++	++	++		++	++	++	++	++
		Enfant II.	B ₂	++	++	++	++		++	++	++	++	++
		Enfant III.	Bm	++	++	++	++		++	++	++	++	++
17 janvier 1939 . . .	30	Enfant IV.	Bm	++	++	++	++		++	++	++	++	++
		Jas.	Aj	++	++	++	++		++	++	++	++	++
		R.	Ar	++	++	++	++		++	++	++	++	++
		Mor.	Am	++	++	++	++		++	++	++	++	++
		Ilir.	O	++	++	++	++		++	++	++	++	++
26 avril 1938 . . .	33 HK	Père.	Bm	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++
		Mère.	Bm	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++
		Enfant I.	Bm	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++
		Enfant II.	Bm	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++
		Enfant III.	O	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++
6 février 1938 . . .	36 HK	Enfant IV.	B ₂	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++
		Enfant V.	Bm	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++
		Enfant VI.	Bm	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++
		Jas.	Bm	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++
		R.	Bm	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++
26 avril 1938 . . .	O × Am	Mor.	Bm	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++
		Ilir.	Bm	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++
		Grand'mère.	Am	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++
		Enfant I.	A ₂	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++
		Enfant II.	A ₁ B	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++
6 février 1938 . . .	7	Enfant III (mère).	Am	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++
		Père.	O	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++
		Enfant I (1).	Am	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++
		Père.	Am	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++
		Mère.	Am	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++
6 février 1938 . . .	7	Enfant I.	A ₂	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++
		Jas.	Aj	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++
		Mor.	Am	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++
		Dom.	Bm	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++
		Ilir.	Bm	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++

(1) Notre étalon Am (Morawiecki).

sang en question. En se basant sur l'hypothèse qu'aux groupes d'une pléiade donnée correspondent des gènes particuliers, nous pouvons déterminer la pléiade de chaque facteur composant le groupe AB des parents suivant la pléiade de leurs enfants A et B. Donc, en examinant l'agglutinabilité de A et B des enfants, on peut avec une certaine probabilité déterminer la pléiade des facteurs A et B de leurs parents AB. La justesse de ce raisonnement a été vérifiée sur une famille décrite par Hirszfeld et Kostuch : la famille Anig ($A_1B \times A_1$). On a pu constater que chez le père A_1B et chez sa fille A_1B A s'affaiblit considérablement, B à peine. Il fallait s'attendre à ce que B en ce cas appartienne à une haute pléiade. Le second enfant appartenait au groupe B à une teneur très faible en élément O, appartenant probablement à la pléiade B_j suivant notre terminologie récente. D'après notre hypothèse, ce B fortement muté du père et de la fille A_1B a dominé A_1 qui appartenait à une pléiade inférieure.

Dans la famille 23, la mère appartenait au groupe Ar ; le père n'a pas été examiné, l'un des enfants appartenait au groupe Bm , d'où notre conclusion que le père appartenait au groupe Bm . Le facteur B des enfants AB devrait être Bm . Nous avons constaté l'affaiblissement du facteur B chez les deux enfants AB. La supposition que la pléiade r refoule la pléiade m s'est confirmée dans ce cas.

Dans la famille 24, trois enfants A et deux enfants B appartenaient aux pléiades m ; pourtant, Bm , dans ce cas particulier, contenait plus d'élément O que Am . Nous avons donc déterminé la pléiade de la mère A_1B comme $AmBm$, avec une légère prépondérance de l'élément O dans le Bm . L'examen démontre un léger affaiblissement de A, un affaiblissement un peu plus marqué de B. Donc, dans ce cas, nous pouvons juger plutôt de la justesse de notre prémisse.

Dans la famille 25, nous avons déterminé la pléiade de la mère AB comme $ArBm$, en nous basant sur l'examen des enfants. Dans ce cas nous avons constaté un affaiblissement plus considérable de B, à peine perceptible de A, ce qui plaide en faveur de notre hypothèse.

Dans la famille 26, nous observons chez le père une teneur considérable en élément O. La pléiade du père A_1 se trouve entre m et 2 et présente la forme extrême de A_1 . Chez l'un des enfants A nous constatons la même pléiade Am ou plutôt entre A_2 et Am , tout comme chez le père. Il est intéressant que tous les enfants appartiennent au groupe A_2B . Suivant l'explication classique, nous devrions admettre que le génotype du père est AmA_2 et que tous les enfants provenaient de la fécondation par les spermatozoïdes A_2 , ce qui nous paraît plutôt invraisemblable. Nous admettons plutôt que dans ce cas l'élément B, étant plus fort que l'élément Am se trouvant déjà à la limite de A_2 , a affaibli Am de façon à ne pouvoir pas le déceler à l'aide du sérum a_1 .

TABLEAU XIX. — Familles dans lesquelles

DATE	NUMÉRO de famille	MEMBRES de la famille	GROUPE et pléiade	SÉRUM α DILUÉ			
				1/1	1/2	1/4	1/8
4 avril 1939 . . .	26 $A > m \times A_2B$	Père.	$A > m$	++±	++	+	±
		Mère.	A_2B	+±	(+)	±	—
		Enfant I.	A_2B	+±	(+)	±	—
		Enfant II.	A_2B	+±	+	±	—
		Enfant III.	A_2B	+±	+	±	—
		Enfant IV.	$A > m$	++	+±	+	(+)
		Enfant V.	A_2B	+	±	±	—
		Etalons. { Jas. R. Mor. Dom. Hir.	Aj				
			Ar				
			Am				
			Bm				
24 avril 1939 . . .	28 $Ar \times A_1B$	Père.	Ar	+++	+±	(+)	+
		Mère.	A_1B	++±	(+)	(+)	±
		Enfant I.	Bm				
		Enfant II.	A_1B	+++	+±	+	±
		Enfant III.	Ar	+++	+±	+	±
		Enfant IV.	Bm				
		Enfant V.	Ar	+++	++	+	±
		Enfant VI.	Ar	+++	++	+	±
		Enfant VII.	Aj	+++	++	+	±
		Jas.	Aj	+++	+±	+	±
		Etalons. { R. Mor. Dom. Rab. Hir.	Ar				
			Am	+++	++	+±	(+)
			Bm				
			A_2	+	±	—	—
28 janvier 1939 . .	27 $Aj \times A_1B$	Père.	Aj	+++	+++	+++	+++
		Mère.	A_1B	+++	+++	+++	+++
		Enfant I.	A_1B	+++	+++	+++	+++
		Enfant II.	A_1B	+++	+++	+++	+++
		Enfant III.	Aj	+++	+++	+++	+++
		Enfant IV.	Aj	+++	+++	+++	+++
		Enfant V.	Aj	+++	+++	+++	+++
		Etal. : Mor.	Am	+++	+++	+++	+++
27 janvier 1939 . .	23 $B? \times Ar$	Père.	$B?$				
		Mère.	Ar	+++	+++	+++	+++
		Enfant I.	ArBm	+++	+++	+++	+++
		Enfant II.	Bm				
		Enfant III.	ArBm	+++	+++	+++	+++
		Enfant IV.	O				
		Etalons. { Jas. R. Mor. Dom. Hir.	Aj				
			Ar				
19 janvier 1939 . .	25 $O \times AB$	Père.	O				
		Mère.	ArBm	+++	+++	++	+
		Enfant I.	Bm				
		Enfant II.	Bm				
		Enfant III.	Ar	+++	+++	+++	++
		Etalons. { Jas. R. Mor. Dom.	Aj	+++	+++	+++	++
			Ar				
			Am	+++	+++	+++	+

[illegible]

DATE	NUMÉRO de la famille	MEMBRES de la famille	GROUPE et pléiade	SÉRUM α DILUÉ			
				1/1	1/2	1/4	1/8
19 avril 1939 . . .	24 $O \times AB$	Père.	O				
		Mère.	ArBr	+++	+++	+	\pm
		Enfant I.	Br				
		Enfant II.	Ar	+++	+++	\pm	(+)
		Enfant III.	Ar	+++	+++	\pm	(+)
		Enfant IV.	Ar	+++	+++	\pm	
		Enfant V.	Br				
		Etalons. { Jas.	Aj	+++	+++	\pm	\pm
		{ Mor.	Am	+++	+++	\pm	\pm
		{ Dom.	Bm				
		{ Kur.	A ₂	\pm	\pm	—	—
		{ Hir.	O				

Cette dernière observation possède une valeur toute spéciale pour l'interprétation des pléiades dans les hématies AB, car il faut compter avec la possibilité que par exemple Bj affaiblit Am ou Aj affaiblit Bm jusqu'à un tel degré qu'il fera l'impression de B₂. C'est par ce phénomène que nous expliquons l'apparition plus fréquente de B₂ dans le groupe AB dans le matériel égyptien de Matta. En outre, l'exception citée par Matta contre la thèse de Thomsen trouverait peut-être son explication sans recourir à la supposition du « crossing-over ».

Dans la famille 27, nous ne pouvons pas comparer le B de la mère et de l'enfant, car tous les enfants appartiennent au groupe AB ou A. Par contre, nous considérons comme une affirmation de notre thèse que trois enfants A appartenaient à la même pléiade *j* que le père, bien que cette pléiade soit relativement rare.

Aucune des familles citées ne s'oppose donc à notre hypothèse qui fait dépendre la domination réciproque des sous-groupes de la teneur en élément O et qui, pour les pléiades particulières, admet des gènes particuliers. Pourtant, l'interprétation de la famille n° 28 offre quelques difficultés.

Le plus jeune enfant appartient au groupe Aj; donc, d'après notre expérience, l'un des parents devrait avoir dans son génotype Aj. Le père appartient au groupe Ar, la mère devrait être AjB (deux enfants appartiennent à la pléiade *m*). Tous les enfants A devraient par conséquent être Aj, mais posséder dans leur génotype Ar ou Am. Cepen-

SÉRUM β DILUÉ					SÉRUM ANTI-O DILUÉ				
1/1	1/2	1/4	1/8	1/16	1/50	1/100	1/200	1/400	1/800
+++ +++	++ +++	+± +++	+ ++	± +±	+++ +± ++ (+++) + + ++ —	++± ± + + (+) (+) + —	+ — ± ± ± ± + —	± — — — — — ± —	
+++	+++	+++	+±	+±	+++ +++ +++ +++	++ + +± +++	± + + +±	— — — ±	
+++	+++	+++	+±±	+					

dant, nous rencontrons dans cette famille les enfants Aj, Am et Ar. Il est difficile de déchiffrer le génotype de ce cas en admettant les gènes particuliers pour chaque pléiade.

Les données présentées jusqu'à présent maintiennent la conception de la domination des pléiades supérieures sur les pléiades inférieures. L'hypothèse des gènes particuliers correspondant à chaque pléiade a pu être appliquée à toutes les familles, sauf deux.

L'analyse des familles du groupe AB offre quelques indications assez importantes sur le sort du récepteur O dans le groupe AB. C'est A_1 qui s'affaiblit le moins, B s'affaiblit davantage et O s'affaiblit le plus. On a l'impression d'un manque de place à la surface des hématies AB et, en ce cas, c'est l'élément O qui se laisse refouler le plus facilement. *C'est pourquoi avec un sérum anti-O plus faible on n'a pu déceler dans le groupe AB l'élément O.* La présence plus fréquente des isoagglutinines anti-O dans le groupe A_1B est probablement la suite de ce phénomène. Bien que, d'après notre hypothèse, le récepteur O chez les individus AB soit introduit dans le phénotype par les gènes A et B, il n'y trouve que difficilement sa place.

Dans les travaux précédents, nous avons présenté le schéma de la dominance des groupes :

$$A_1 > B > A_2 > O.$$

Si nous traçons le schéma des relations réciproques en tenant compte des pléiades récemment découvertes, nous obtenons :

$$A_j \succ B_j \succ A_r \succ B_r \succ A_m \succ B_m \succ A_2 \succ B_2 \succ A_3 \succ A_1 \succ A_5 \succ O.$$

Comme nous l'avons mentionné, j , m et r désignent les étalons arbitrairement choisis, ayant chacun une certaine dispersion physiologique. C'est pourquoi A_j et A_r , A_r et A_m , B_j et B_r , etc..., peuvent dans certains cas être plus ou moins approchés. Il faut compter avec la possibilité que dans la chaîne renfermant toutes les formes de transition, les chaînons particuliers plus rapprochés l'un de l'autre présenteront plutôt le phénomène de la dominance incomplète, tandis que les chaînons plus éloignés présenteront une dominance plutôt complète. Ainsi le gène O se manifesterait par exemple dans les hématies A_1O et A_5O ; les hématies du génotype $A_j A_r$ s'agglutineraient peut-être d'une façon intermédiaire entre les hématies homozygotes $A_j A_j$ et $A_r A_r$. C'est pourquoi nous ne voulons pas exclure que les éléments particuliers récessifs se manifestent dans le phénotype par rapport à l'élément dominant, à la condition que ces éléments en question ne soient pas trop éloignés. Les hypothèses de Schiff et Greenfield, Thomsen, Friedenreich et Zacho, Jadin, Dahl, pourraient en principe être justes, bien que dans le cas A_2O le gène O alléomorphe par rapport à A et B ne se manifeste pas en général. Sous cette réserve, il faut concevoir l'hérédité des formes de transition des groupes sanguins. La couleur grise, par exemple, pourrait dépendre d'un gène intermédiaire, d'un gène pour ainsi dire « gris » ; d'autre part, elle pourrait être le résultat de deux propriétés « noire » et « blanche » dans le phénotype, dépendant de deux gènes particuliers « noir » et « blanc ». Peut-être quelques exceptions plaident contre l'hypothèse des gènes particuliers trouveraient-elles ici leur explication.

DISCUSSION.

Nous avons ainsi constaté que les formes de transition plus fortes, les pléiades supérieures, dominent les formes de tran-

sition plus faibles, les pléiades inférieures. Mais comment expliquer l'existence de ces formes de transition ? Pour répondre à cette question, il faut examiner la phylogenèse des groupes. Nous prions le lecteur de se reporter sur ce point au livre de l'un de nous, mais nous devons discuter ici deux possibilités de l'origine des groupes sanguins.

L'une d'elles se base sur le fait que les mutations sont pour la plupart des cas multipolaires. Il faut donc envisager la possibilité de l'apparition des propriétés A et B comme mutation de la propriété O ; réciproquement, la provenance du groupe O comme suite de la mutation de A et B. L'existence des propriétés groupales chez la plupart des animaux examinés plaiderait en faveur de cette conception. Les expériences de Boyd et Boyd sur les groupes sanguins chez les momies appuient également l'hypothèse des mutations multipolaires. La population préhistorique de l'Amérique du Sud contenait les éléments B et A qu'on ne trouve pas en général chez les Indiens sud-américains. Nous aurions donc affaire dans ce cas à une élimination totale d'un type séro-anthropologique ou bien à une mutation de B vers O, ce qui plaiderait pour des mutations multipolaires. Selon une autre hypothèse partagée par Bernstein, Streng et d'autres auteurs, la race O existait au début et par voie de mutation sont apparues dans quelques foyers les propriétés groupales A et B. Cette hypothèse s'appuie en premier lieu sur l'existence de races appartenant entièrement au groupe O, comme les Indiens d'Amérique. La solution définitive des problèmes de la direction des mutations ne peut pas être donnée uniquement par la sérologie. Mais il est sans importance pour nos considérations que les mutations aient eu lieu de A et B vers la propriété récessive O ou bien que le groupe O ait donné naissance à A et B. Les méthodes sérologiques constatent ce fait, que les mutations, quelle que soit leur direction ou leur base morphologique, étaient incomplète, et que même aujourd'hui la majorité des individus A et B renferment dans leur substance groupale le récepteur O. Il faut supposer qu'une mutation plus avancée élimine les résidus de O et qu'alors dans le sérum apparaissent les isoagglutinines anti-O. Qui sait si dans un millier d'années le tableau sérologique du genre humain ne sera pas tout dif-

férent, et si le plus grand nombre de propriétés sérologiques allélomorphes chez quelques animaux ne sont pas dues à la mutabilité plus grande de ces espèces ? Comment, à la base de nos expériences, pourrait-on rapporter la phylogénèse des groupes au génotype des groupes sanguins ?

L'allélomorphie des propriétés O, A et B est un fait certain ; il ne reste qu'à élucider le génotype des résidus de la substance O dans les substances A et B. Trois éventualités doivent être envisagées pour expliquer ces résidus de O : a) des gènes indépendants de A et B ; b) des gènes conjugués avec A et B ; et c) des gènes particuliers conditionnant les formes particulières de transition. Nos expériences n'appuient pas la thèse des gènes indépendants O qui se rencontreraient par hasard avec les gènes A et B. Il nous semble plus vraisemblable d'admettre l'existence de gènes particuliers pour les différentes pléiades, comme les auteurs danois l'ont admis pour A_2 . Nous nous rendons compte de ce que certaines exceptions vont demander des hypothèses supplémentaires. Matta explique les exceptions par l'existence de gènes conjugués. Nous avons discuté cette théorie plus haut. Nous ne voulons pourtant pas exclure l'hypothèse qu'aux groupes sanguins correspondent non pas des gènes particuliers, mais des *chaînes de gènes*, parce qu'on trouve une certaine pluralité des antigènes apparentés constituant dans leur ensemble le groupe A et B (antigène de Forssman, etc...). Peut-être ces substances rapprochées proviennent-elles de gènes conjugués avec une possibilité, bien que très rare, de « crossing over ». En admettant cette possibilité, il faut s'attendre à ce que *le nombre des gènes O dans une population donnée puisse influencer l'appartenance aux pléiades en passant aux gènes A et B et en changeant leur teneur en substance O*. La figure suivante présente ces deux conceptions :

Quelle est la répartition des pléiades sur le globe terrestre ? On dispose de quelques données sur A_2 . On a l'impression de certaines différences chez les différentes races (voir le livre de L. Hirschfeld : *Les groupes sanguins*, page 165). Ces données ne sont pas assez nombreuses pour permettre des considérations plus détaillées, d'autant plus qu'elles ne concernent qu'une seule pléiade (A_2). L'importance d'une telle analyse

s'impose quand on prend en considération les observations suivantes : Landsteiner et Levine ont décrit en Amérique du Nord des formes de transition qu'ils ont nommées $A_1 + A_2$ et qui constituent 5 p. 100 de tous les A. Les auteurs danois

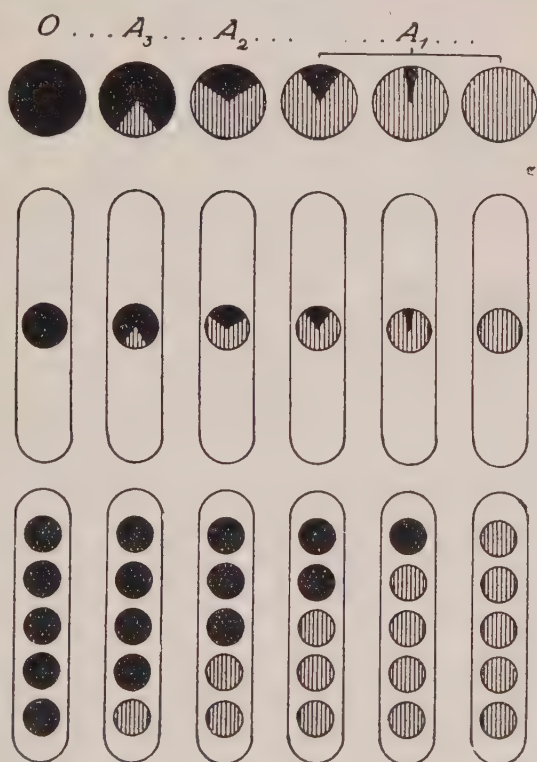


FIG. 2. — Génotype des pléiades.

n'ont constaté de formes pareilles qu'exceptionnellement, Matta en Egypte dans 1,8 p. 100 de tous les A. Il s'agit peut-être des formes qui correspondent à notre A_m , dont la fréquence en Pologne fait 30 p. 100 de tous les A. Nous ne savons pas si ces grandes différences dans la fréquence des formes particulières dépendent de la valeur des sérums employés ou bien si elles découlent des différences constitutionnelles ou raciales des peuples en question. Prenons un autre exemple. Le groupe O est, à notre avis, la conséquence de l'absence des

isoanticorps anti-O dus à la présence du récepteur O dans les hématies. Comme nous l'avons discuté plus haut, la présence de l'anti-O est probablement le résultat de la mutation complète qui élimine le reste de la substance O du phénotype. Si cette hypothèse est juste, *la présence des isoagglutinines anti-O serait l'expression des mutations achevées*. Il n'existe pourtant pas de statistique comparative suffisante sur la fréquence des isoagglutinines anti-O dans les différentes populations. A Varsovie, dans notre laboratoire, Morzycki en a trouvé 4 cas sur 1.113. Matta, en Egypte, les a constatées dans 9 cas sur 269, donc 3,3 p. 1000. Pourrait-on en conclure que 3,3 p. 100 de A en Egypte appartiennent à la pléiade A_c (complète)? Les pléiades A₄ et A₅, B₄ et B₅, à l'examen usuel par le sérum α et β , font l'impression de groupes défectueux. Les pléiades 4 et 5 constituent les formes les plus primitives, les plus rapprochées de O ; elles signifient peut-être le start de mutation. Donc, du nombre de groupes défectueux pourrait-on peut-être juger du nombre de ces mutations à peine ébauchées. Au Danemark, Thomsen a constaté 0,16 p. 100 de groupes défectueux. Ce sont les données uniques qui existent à ce sujet. Dans notre première communication, nous avons présenté la répartition des pléiades *j*, *r*, *m* et 2 à Varsovie. Quelle est leur répartition dans les autres endroits est à rechercher ?

Nous avons vu qu'en Europe centrale A₁ domine habituellement B, B domine A₂. Ce phénomène découle du fait que la plupart des individus A₁, en comparaison avec B, appartiennent aux pléiades supérieures et que la plupart des individus B à leur tour appartiennent aux pléiades supérieures à 2. Nous ne savons pas si un tel rapport se trouve chez d'autres peuples et races.

Comme on le voit, des méthodes simples peuvent donner la réponse à la question de la répartition de différentes formes de transition sur le globe terrestre. Nous considérons comme possible qu'aux Indes ou en Egypte on trouve une étendue plus grande des pléiades B par comparaison avec celle que nous avons trouvée en Europe centrale. Les recherches sur la répartition des pléiades (c'est-à-dire des formes de transition) des groupes sanguins chez les différentes races et peuples et dans

les différentes latitudes géographiques doivent compléter le relevé séro-anthropologique de l'humanité. Des recherches semblables devraient également être effectuées chez les animaux. Peut-être dans toutes ces recherches trouverions-nous la réponse à la question de *la mutabilité sérologique de notre époque*.

RÉSUMÉ.

Les auteurs admettent comme base de l'hérédité la domination absolue, l'équivalence génétique et la domination incomplète. Ils analysent l'hérédité des groupes sanguins en tenant compte des pléiades. Les recherches embrassant 41 familles démontrent que la forme contenant moins de la de la substance O domine celle qui en contient davantage. Ainsi $j > r > m > 2$. L'appartenance pléiadique des facteurs A et B constituant le groupe AB était déterminée à la base de l'appartenance pléiadique des enfants A et B de ces individus. On a pu constater également que la propriété appartenant à la pléiade supérieure domine partiellement la propriété groupale de la pléiade inférieure, ce qui s'exprime dans le phénotype par un certain refoulement de la propriété dominée. L'équation dont on se servait antérieurement :

$$A_1 \succ B > A_2 > O$$

a été remplacée par les auteurs par l'équation embrassant les formes de transition qu'ils ont différenciées :

$$Aj \succ Bj \succ Ar \succ Br \succ Am \succ Bm \succ A_2 \succ B_2 \succ A_3 \succ A_4 \succ A_5 \succ O.$$

Les chaînons particuliers de cette chaîne rapprochés l'un de l'autre accusent peut-être le phénomène de l'équivalence génétique ou de la domination partielle, les chaînons éloignés — la domination absolue. Les auteurs supposent que la règle énoncée, notamment que *la forme plus mutée domine celle qui est moins mutée* possède une portée plus générale dépassant le domaine des mutations sérologiques. L'hypothèse de travail admise par les auteurs qu'aux degrés particuliers de mutation du groupe donné correspondent les *gènes particuliers* peut être appliquée à toutes les familles examinées à l'exception des deux.

BIBLIOGRAPHIE

- AMZEL (R.) et HIRSZFELD (L.). *Zeit. Immunitätsforschung*, **43**, 1925, p. 526.
 COCA (A.) et KLEIN (A.). *Journ. Immunol.*, **8**, 1923, p. 477.
 DAHR (P.). *Zeit. Immunitätsforschung*, **92**, 1938, p. 180.
 VON DUNGERN et HIRSZFELD. *Zeit. Immunitätsforschung*, **8**, 1911, p. 256.
 EISLER (M.). *Zeit. Immunitätsforschung*, **67**, 1930, p. 39.
 FISCHER (W.) et HAHN (F.). *Zeit. Immunitätsforschung*, **84**, 1935, p. 177.
 FRIEDENREICH (V.). *Zeit. Immunitätsforschung*, **71**, 1931, p. 283.
 FRIEDENREICH (V.). *Klin. Wochenschrift*, **9**, 1936, p. 310.
 FRIEDENREICH (V.) et WAALER (C.). *C. R. Soc. Biol.*, **106**, 1931, p. 773.
 FRIEDENREICH (V.) et ZACHO. *Zeit. Rassenphys.*, **4**, 1931, p. 164.
 GREENFIELD. *Zeit. Immunitätsforschung*, **56**, 1927, p. 107.
 HAHN (F.). *Klin. Wochenschrift*, 1934, p. 336.
 HAHN (F.). *Zeit. Immunitätsforschung*, **83**, 1934, p. 95.
 HIRSZFELD (L.). *Les groupes sanguins*, Masson, 1939.
 HIRSZFELD (L.). *Hauptprobleme der Gruppenforschung*, Weicharts-
 nisse, **15**, 1935.
 HIRSZFELD (L.). *Konstitutionsserologie*, Springer verlag, 1928.
 HIRSZFELD (L.) et AMZEL (R.). *Revue d'Immunologie*, sous presse.
 HIRSZFELD (L.) et KOSTUCH (Z.). *Schweiz. Zeit. allg. Patholog.*, **1**, 1938,
 p. 23 ; **1**, 1938, p. 407.
 HIRSZFELD (L.) et KOSTUCH (Z.). *Klin. Wochenschrift*, 1938, p. 1047.
 HIRSZFELD (L.) et BIALOSUKNIA (W.). *Przegląd Epidemiologiczny*, **1**, 1921,
 p. 1 ; *C. R. Soc. Biol.*, **89**, 1923, p. 1361.
 JADIN. *Arch. Intern. Med. Experim.*, **9**, 1935, p. 125.
 LANDSTEINER (K.). *Zeit. ges. gericht. Med.*, **13**, 1929, p. 1.
 LANDSTEINER (K.) et LEWINE (Ph.). *Journ. Immunol.*, **12**, 1926, p. 441 ;
Proc. Exp. Biol., **24**, 1927, p. 941.
 LANDSTEINER (K.) et WITT (D.H.). *Journ. Immunol.*, **11**, 1926, p. 221.
 LATTES (L.) et CAVAZUTTI (S.). *Journ. Immunol.*, **9**, 1924, p. 407.
 LAUER (D.). *Zeit. gericht. Med.*, **11**, 1928, p. 264.
 MATTA (D.). *A critical investigation of the blood groups and their medico-
 legal application*. Egyptian University, Le Caire, 1938.
 MINO. *Münch. med. Woch.*, 1924, p. 1129.
 MOHARRAM (I.). *Journ. of the Egyptian Med. Ass.*, **20**, 1937, p. 1.
 MORZYCKI (J.). *Zeit. Immunitätsforschung*, **84**, 1935, p. 80.
 MOUREAU (P.). *Sang*, **9**, 1935, p. 484.
 MOSKOW. *Deutsche Zeit. gericht. Med.*, **19**, 1932, p. 309 ; **24**, 1935, p. 333.
 MUSTAKALLIO. *Acta Soc. Med. Fen. duodecim.*, **22**, 1937, p. 1.
 PAUWEN (L. J.) et MOUREAU (P.). *Zeit. mensch. Vererb. u. Konstitutions-
 lehre*, **22**, 1939, p. 5.
 THOMSEN (O.). *Zeit. Rassenphys.*, **1**, 1929, p. 198 ; *Hereditas*, **13**, 1930, p. 121.
 THOMSEN (O.). *Zeit. Rassenphys.*, **5**, 1932, p. 91 ; *C. R. Soc. Biol.*, **103**,
 1930, p. 1301.
 THOMSEN (O.) et FRIEDENREICH (V.). *C. R. Soc. Biol.*, **103**, 1930, p. 1301.
 THOMSEN, FRIEDENREICH et WORSAAE. *Acta Pathol. Scand.*, **7**, 1930, p. 157.
 THOMSEN, FRIEDENREICH et WORSAAE. *Zeit. Rassenphys.*, **3**, 1930, p. 20.
 WITEBSKI et OKABE. *Klin. Wochenschrift*, 1927, p. 1095.
 WOLF et JOHNSON. *Deutsche Zeit. gericht. Med.*, **22**, 1933, p. 65.

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES BACILLES PARATUBERCULEUX

II. — HISTO-CYTOLOGIE DES LÉSIONS PARATUBERCULEUSES

par R. LAPORTE.

(Institut Pasteur, Laboratoire de recherches sur la tuberculose.)

Presque tout a été dit sur les lésions produites par les bacilles paratuberculeux ; elles ont été, en effet, très étudiées dès l'identification des premiers bacilles acido-résistants saprophytes. Les recherches que l'on entreprit alors de tous côtés aboutirent très vite à la découverte des particularités du pouvoir pathogène des bacilles du groupe paratuberculeux. Borrel [1] a très exactement résumé et tenté d'expliquer ce qui caractérise leur mode d'action pathogène, dans la phrase suivante écrite en 1904 : « Grâce à leur enveloppe difficilement digestible, les microbes du groupe acido-résistant se comportent dans l'organisme comme des corps étrangers irrésorbables et la réaction de l'organisme se traduit toujours par des édifications mésodermiques, des formations tuberculeuses comme il s'en produit autour des corps étrangers les plus variés (poudre de lycopode, poivre, fil) ; une réaction locale au point d'inoculation n'implique par forcément la notion de la virulence du microbe inoculé. Un bacille inoculé ne peut être considéré comme pathogène que s'il se multiplie et donne des foyers métastatiques dans le système lymphatique ou les organes. »

Le caractère fondamental des lésions produites dans l'organisme animal par la présence de bacilles acido-résistants est, en effet, l'aspect nodulaire « tuberculeux » des foyers inflammatoires et ce caractère qui a frappé la grande majorité des auteurs a été diversement interprété suivant les tendances de chacun. La grande préoccupation des premiers chercheurs tels Moeller, Kossel, Mayer [2], Hölscher, Bulloch, Potet [3] a été de déterminer si les tubercules produits par les bacilles paratuberculeux constituent de « vrais tubercules » présentant

notamment comme ceux qui sont produits par le bacille de Koch des cellules géantes et la caséification typique. En apparence, les résultats ont pu paraître contradictoires, mais toutes les fois que des recherches histologiques minutieuses ont été conduites, leur conclusion a été qu'il n'existe pas de différences essentielles de structure entre les tubercules dus aux bacilles paratuberculeux et les « tubercules vrais ». La question était d'importance, car on y voyait la clé du problème de l'identité ou de la non-identité des bacilles acido-résistants saprophytes avec le bacille de la tuberculose, et Moeller, partisan de la séparation entre ces deux variétés de bacilles, était obligé de dire, pour justifier son opinion, que les ressemblances microscopiques entre les lésions dues aux bacilles paratuberculeux et celles de la vraie tuberculose n'étaient que « trompeuses » et que les lésions paratuberculeuses ne contenaient que « rarement et seulement si les microorganismes ont été placés dans des conditions spéciales, les cellules géantes, les cellules épithélioïdes et la caséification typique de la vraie tuberculose ».

En réalité, la question est ainsi mal posée. S'il existe des différences de structure entre les lésions paratuberculeuses et celles de la tuberculose virulente, différences tenant d'ailleurs plus à l'espèce bacillaire qu'au groupe de bacilles, on doit conclure, avec Jaffe, à la suite de son excellente étude sur l'histologie des lésions à bacilles acido-résistants du cobaye ⁴ que chez tous les animaux inoculés, par diverses voies, avec une souche de bacille paratuberculeux, on peut trouver des lésions histologiques typiquement tuberculeuses avec, il est vrai, des caractères spéciaux dans certains cas (absence de caséification remplacée par une nécrose individuelle des nodules, dispositions spéciales des cellules inflammatoires, etc.). Mais ces caractères n'ont pas de valeur distinctive, car on les retrouve aussi chez des animaux inoculés avec un bacille tuberculeux vrai.

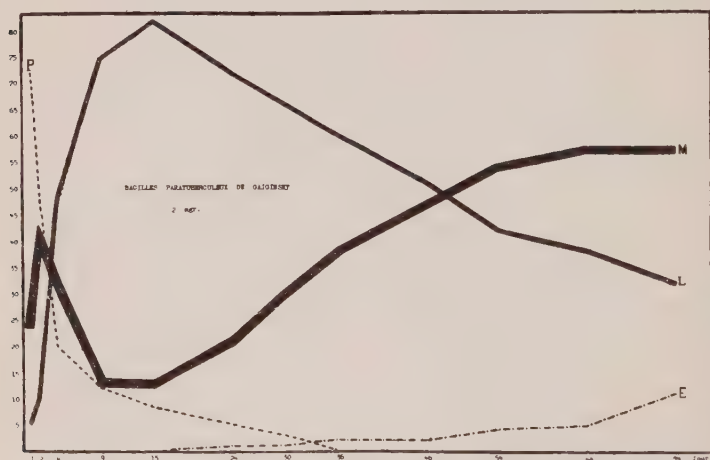
Les auteurs qui ont insisté sur le caractère inflammatoire aigu des lésions produites par les bacilles paratuberculeux et sur la fréquence de leur transformation purulente contrastant avec la caséification des lésions tuberculeuses vraies

(Mayer, Alexa [5]) n'ont pas comparé des lésions de même âge ; ils ont rapproché des lésions jeunes dues à des bacilles paratuberculeux avec des tubercules anciens tels qu'on les rencontre chez des animaux morts de tuberculose. Or, le premier stade de l'inflammation produite par la présence de bacilles de Koch virulents est un stade aigu de faible durée. C'est ainsi que nous avons pu établir, en suivant la constitution d'un foyer tuberculeux produit dans la peau du cobaye par l'inoculation de faibles doses de bacilles tuberculeux virulents, que la lésion débute par une inflammation diffuse du derme où les polynucléaires dominent et qui aboutit à la constitution d'un abcès intra-dermique à contenu purulent. Cet abcès se vide par ulcération de la peau. Ce n'est que dans la suite qu'un tissu de granulation, qui prend progressivement une structure tuberculeuse classique, se constitue à la périphérie de l'ulcération [6].

Il n'est pas douteux que si on fait porter les examens sur des lésions produites dans les mêmes conditions expérimentales (doses égales de bacilles inoculés par la même voie, lésions de même âge et siégeant dans les mêmes organes), le caractère inflammatoire qu'il est possible d'observer dans les lésions jeunes est semblable, qu'il s'agisse de foyers tuberculeux ou de lésions produites par des bacilles paratuberculeux doués de quelque pouvoir pathogène, tels le bacille P ou le bacille de la fléole.

Nous avons pu mettre en évidence la similitude des réactions inflammatoires précoces provoquées par les bacilles tuberculeux et paratuberculeux en étudiant la réaction cytologique de l'exsudat péritonéal du cobaye à la suite de l'inoculation de bacilles tuberculeux virulents ou avirulents ou de bacilles du groupe des acido-résistants saprophytes. Les souches utilisées ont été le bacille de la fléole, le bacille paratuberculeux isolé par A. Gaiginsky d'un ganglion mésentérique d'un jeune cobaye [7], le BCG et une souche bovine très virulente dénommée G 7 R. Chacune de ces souches a été inoculée dans le péritoine de 6 cobayes, à la dose : de 1 milligramme et de 0 milligr. 01 pour la souche bovine, de 1 milligramme pour le BCG et de 2 milligrammes pour les deux souches de

bacilles paratuberculeux. Chaque dose était mise en suspension dans 1 cent. cube d'eau physiologique. Après des temps variant de un à soixante-quinze jours, portés en abscisse sur les graphiques, nous avons ponctionné la séreuse. L'exsudat recueilli a été étalé directement sur lames et coloré par la méthode de May-Grünwald-Giemsa. Nous avons ainsi, à chaque ponction, établi la formule cytologique moyenne des

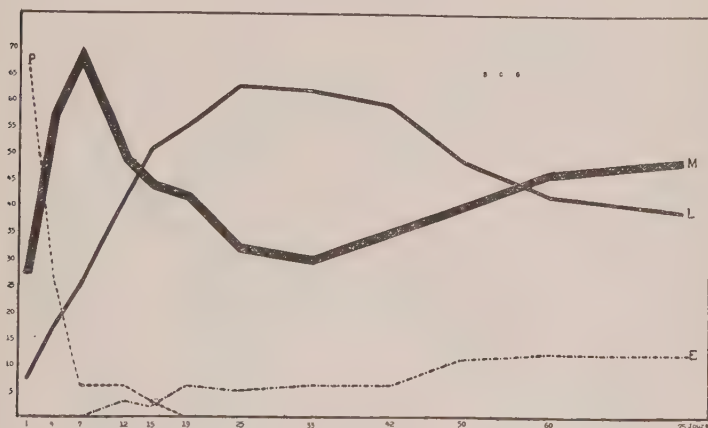


GRAPHIQUE 1. — Réaction péritonéale consécutive à l'inoculation de 2 milligrammes de bacilles paratuberculeux (souche Gaiginsky).

6 cobayes de chaque série. Les pourcentages des divers types cellulaires ont été portés en ordonnée. Nous n'avons tenu compte dans l'élaboration des formules cytologiques que des monocytes (M), lymphocytes (L), polynucléaires neutrophiles (P) et éosinophiles (E). D'autres éléments : cellules de revêtement de la séreuse, formes jeunes histioblastiques, cellules de Turck, Mastzellen, etc..., n'ont pu être classés, en raison de leur inconstance et de leurs variations d'un animal à l'autre.

En comparant les graphiques ainsi établis, on voit que l'allure générale de la réaction de la séreuse est la même, quelle que soit la souche inoculée. A un premier stade durant quelques jours et marqué par un afflux très brusque de polynucléaires neutrophiles succède une période de lymphocytose

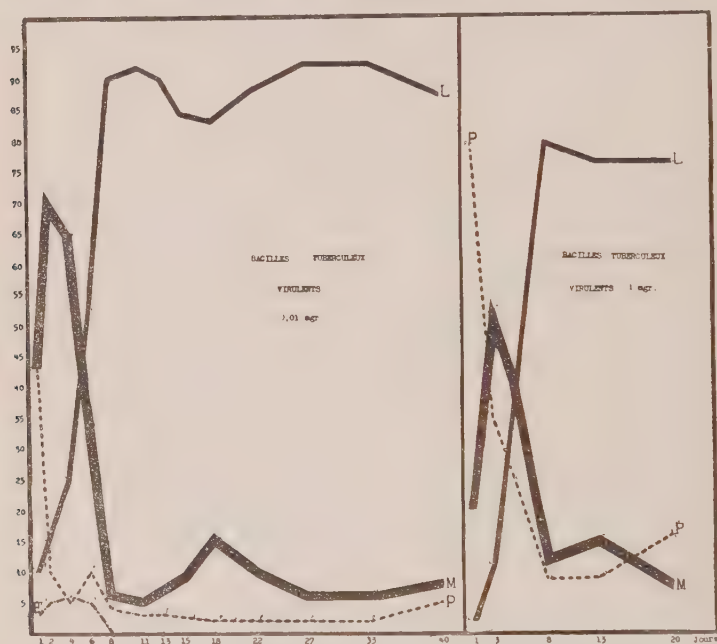
plus ou moins intense et prolongée. La lymphocytose est précédée par un stade où les monocytes sont très nombreux ; cet afflux de monocytes dans la séreuse succède immédiatement à l'irruption des polynucléaires (qui normalement sont absents) et dure un temps variable suivant la souche inoculée. A l'examen des frottis on se rend compte du mécanisme de la réaction. Faisant suite immédiatement à l'inoculation bacillaire, on voit apparaître une énorme quantité



GRAPHIQUE 2. — Réaction péritonéale provoquée par le BCG (1 milligramme)

de polynucléaires neutrophiles d'aspect normal et qui phagocytent les bacilles en abondance. L'acmé de la phase à polynucléaires se produit vers la quatrième heure. Le nombre de ces éléments diminue ensuite rapidement, en même temps que l'on observe la dégénérescence non moins rapide de la plupart d'entre eux. Vers la quarante-huitième heure, l'afflux des polynucléaires cesse presque complètement et, s'ils restent présents dans la séreuse pendant encore plusieurs jours, le pourcentage en devient rapidement peu élevé. Ils sont remplacés et détruits par des monocytes doués d'activité macrophagique intense. Puis le nombre des lymphocytes, très faible dans les premières heures, s'élève plus ou moins vite. Il apparaît que l'intensité et la durée de la lymphocytose tardive dépendent de la virulence de la souche inoculée. Dans

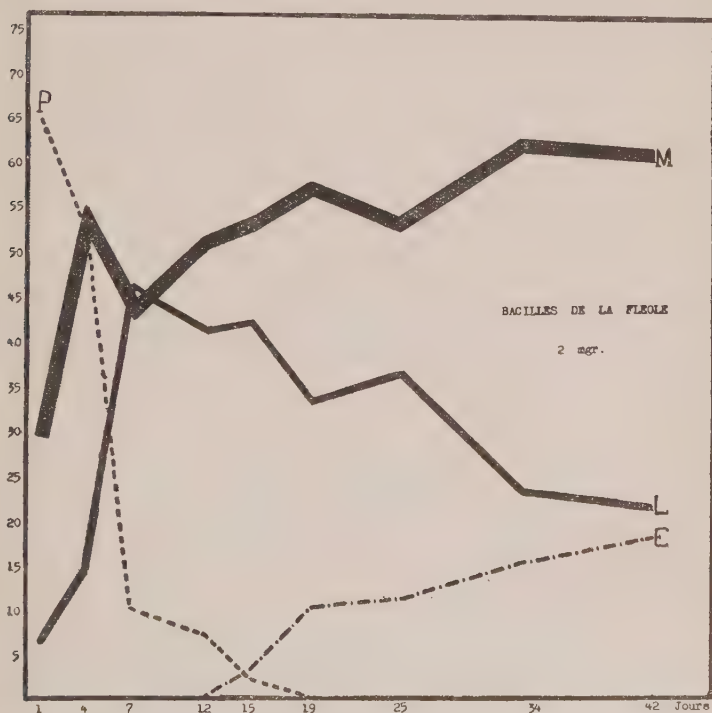
la tuberculose virulente, elle est très élevée et se prolonge en plateau jusqu'à la mort des animaux. Avec des souches non virulentes, qu'il s'agisse de BCG ou de bacilles paratuberculeux, elle reste modérée et s'abaisse graduellement jusqu'à retomber au pourcentage normal (environ 20 p. 100). En même temps, le nombre des monocytes s'élève et les éosino-



GRAPHIQUE 3. — Réaction péritonéale au cours d'une tuberculose de la séreuse. Graphique de gauche : inoculation de 0 milligr. 01 de bacilles bovins virulents; graphique de droite : inoculation de 1 milligramme des mêmes germes (mort des animaux en moins de trois semaines).

philes qui avaient disparu dès le début de la réaction réapparaissent et augmentent graduellement. On assiste ainsi, après un temps variant de quarante à soixante-quinze jours, suivant la souche, à l'extinction progressive des perturbations de la formule cytologique provoquées par l'inoculation de bacilles avirulents et au retour vers la formule normale de l'exsudat péritonéal (formule moyenne de 60 cobayes neufs : monocytes 64 p. 100, lymphocytes 21 p. 100, éosinophiles 15 p. 100, polynucléaires neutrophiles absents).

D'après l'intensité de la phase de lymphocytose et sa durée, les 4 souches étudiées se classent dans l'ordre suivant : bacille bovin virulent pour lequel la lymphocytose dure jusqu'à la mort des animaux, bacille paratuberculeux de Gaiginsky, BCG et bacille de la fièvre. Ce dernier bacille ne produit qu'une



GRAPHIQUE 4. — Réaction provoquée par les bacilles paratuberculeux de la fièvre (2 midigrammes).

lymphocytose très modérée, le nombre des lymphocytes restant presque constamment moins élevé que celui des monocytes. Il est à remarquer qu'il existe un certain parallélisme entre l'intensité et la durée de la phase de lymphocytose qui suit l'inoculation péritonéale d'une souche de bacilles acido-résistants et le pouvoir pathogène de cette souche.

Si les souches que nous avons étudiées se distinguent nettement entre elles par l'intensité de la réaction tardive qu'elles produisent, elles ne diffèrent pas par l'action phlogogène

passagère qu'elles exercent dans le premier temps qui suit l'inoculation. Il est significatif que l'intensité et l'allure de la réaction inflammatoire aiguë qui fait suite à l'introduction de bacilles acido-résistants dans la séreuse soient identiques, qu'ils s'agisse de bacilles tuberculeux virulents ou non ou de bacilles paratuberculeux. Dans les 4 cas, la phase à polynucléaires neutrophiles du début est sensiblement la même en intensité et en durée. Rien ne traduit donc, autant qu'on en puisse juger d'après la réaction péritonéale, un pouvoir particulier des bacilles paratuberculeux de déclencher une formation de pus, propriété qui les distinguerait des bacilles de Koch typiques.

Etude histologique des lésions produites par les bacilles paratuberculeux inoculés seuls ou en présence d'huile de paraffine (*).

Qu'ils soient inoculés en suspension aqueuse ou après avoir été incorporés dans de l'huile de paraffine, les bacilles paratuberculeux produisent des lésions de même type histocytologique et qui ne diffèrent, suivant les conditions d'inoculation, que par leur intensité.

L'étude comparée de la réaction cytologique du péritoine consécutive à l'inoculation de bacilles P seuls ou associés avec de l'huile de paraffine met en lumière l'identité des réactions cellulaires dans les deux cas. Le graphique 5 se rapporte à 6 cobayes ayant reçu 2 milligrammes de bacilles P incorporés dans 1 cent. cube d'huile de paraffine. Il a été arrêté au treizième jour après l'inoculation, date de la mort du dernier cobaye. Le graphique 6 se rapporte à 6 autres cobayes ayant reçu la même dose de bacilles mise en suspension dans 1 cent. cube d'eau physiologique. Ces animaux témoins ne présentèrent pas de troubles apparents et survécurent indéfiniment.

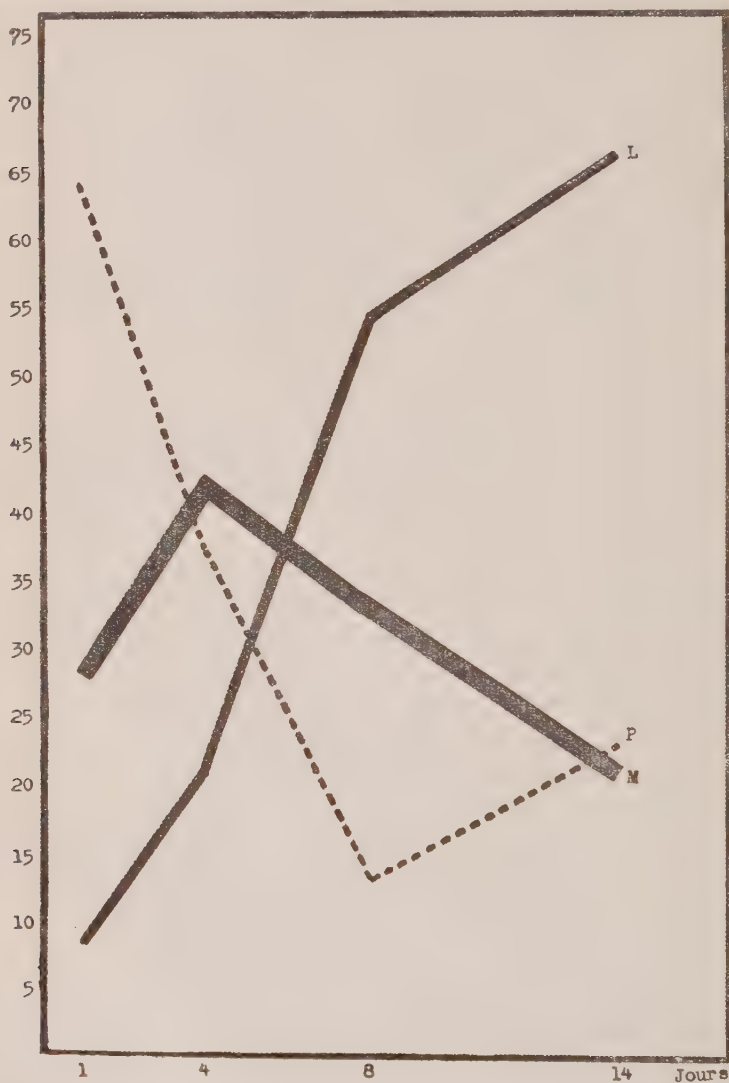
(*) Toutes nos expériences ont été faites avec de l'huile de paraffine médicinale « Parlax », stérilisée par chauffage à 120° à l'autoclave.

L'identité des réactions cytologiques de la séreuse dans ces deux expériences ressort avec évidence de la comparaison des deux graphiques et contraste avec les différences de gravité de l'infection. L'allure de la réaction cellulaire dans ces deux cas, bien que semblable à celle qui suit l'inoculation péritonéale de bacilles bovins virulents (graphique 3), de BCG (graphique 2) ou de bacilles paratuberculeux de Gaiginsky (graphique 1), en diffère néanmoins d'une manière sensible. La forme générale des courbes exprimant les pourcentages de chaque type de cellule apparaît en rapport avec l'espèce bacillaire inoculée, mais elle est absolument indépendante du milieu vecteur ayant servi à l'inoculation.

De nombreux examens histologiques qu'il nous est impossible de rapporter en détail aboutissent à des conclusions semblables. Il existe naturellement des différences très importantes suivant que l'inoculation a été faite avec de l'huile ou dans de l'eau physiologique, mais ces différences sont avant tout d'ordre quantitatif. Un seul caractère : la nécrose caséuse, pourrait être rattaché à la présence de l'huile. Les nodules produits par l'huile bacillifère sont, en effet, le plus souvent à centre caséux ; mais des altérations de cette nature peuvent être aussi constatées soit au foyer d'inoculation, soit même au niveau des organes, poumons et reins en particulier, lorsqu'on inocule un bacille paratuberculeux en suspension aqueuse, à la seule condition que la dose inoculée et la virulence de l'espèce bacillaire soient assez élevées. C'est le cas pour le bacille P et aussi pour le bacille de Gaiginsky. Des constatations identiques ont été faites autrefois par Moeller [8], Lubarsh [9], Mayer [2], Rodet et Galavielle [11], à propos du bacille de la fléole.

C'est en raison de l'analogie des réactions hysto-cytologiques qui suivent une inoculation de bacilles paratuberculeux, seuls ou incorporés dans l'huile de paraffine, que nous avons cru pouvoir les schématiser sans tenir compte de l'excipient employé. Néanmoins, étant donné l'intensité et l'étendue des lésions produites par les bacilles incorporés dans l'huile, nous les avons prises pour type de description. Ces lésions ne diffèrent que par des détails sans grande importance sui-

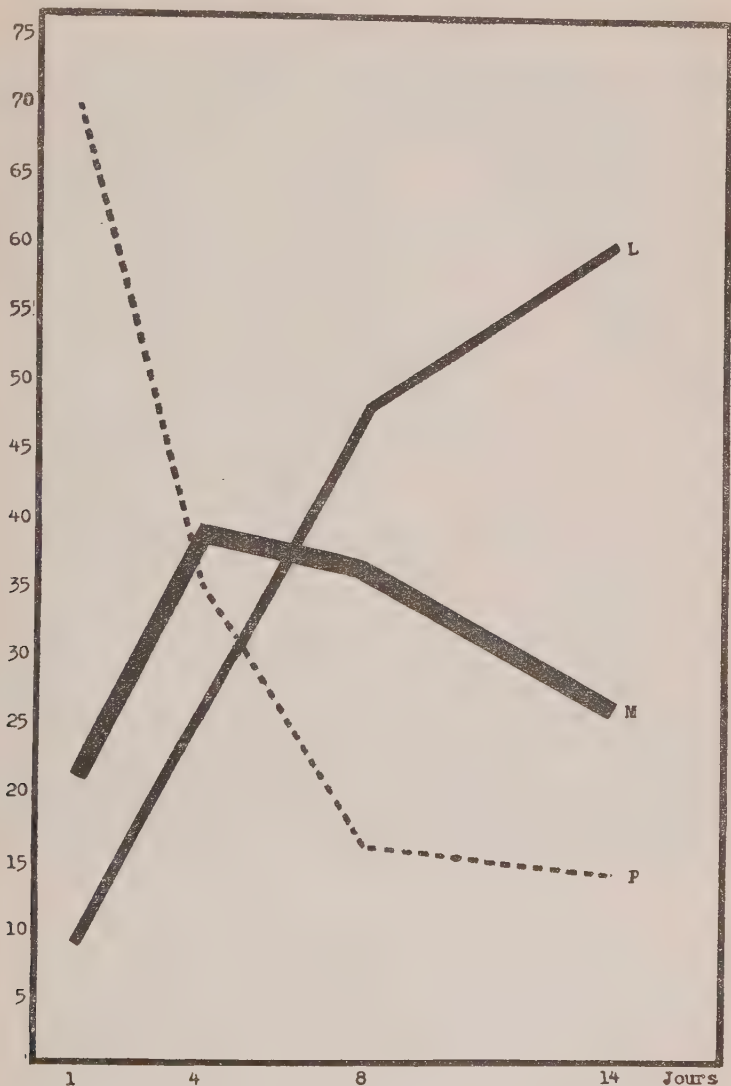
vant que le cobaye, le lapin ou le rat blanc ont été choisis comme animaux d'étude. Notre description se rapporte prin-



GRAPHIQUE 5. — Réaction cytologique du péritoine provoquée par l'inoculation de 2 milligrammes de bacilles paratuberculeux (souche P) mis en suspension dans 1 cent. cube d'huile de paraffine.

cipalement aux cobayes inoculés avec des bacilles P incorporés dans de l'huile de paraffine.

POUMONS. — C'est toujours dans cet organe que l'on observe les lésions métastatiques les plus importantes, aussi



GRAPHIQUE 6. — Réaction provoquée par les mêmes germes inoculés en suspension aqueuse.

bien chez le cobaye que chez le lapin ou le rat. C'est là un fait singulier si l'on songe à l'apparente prédilection des

lésions tuberculeuses pour la rate et le foie chez le cobaye. Lorsque les bacilles paratuberculeux sont inoculés dans l'huile, ils ne produisent pas de lésions sensiblement plus importantes au niveau du foie et de la rate que lorsqu'ils sont inoculés en suspension aqueuse. Par contre, les altérations pulmonaires sont extrêmement activées par la présence d'huile.

La lésion pulmonaire élémentaire, constamment retrouvée, est une alvéolite dont le type varie suivant l'âge de l'infection et les différentes régions d'une même coupe. Ces lésions d'alvéolite se disposent d'une manière irrégulière, soit en foyers nodulaires, soit en traînées de forme et de dimensions variables, soit en plages étendues constituant alors un processus pneumonique typique. Parfois les alvéoles lésés forment un réseau irrégulier dont la trame épaisse enserre des alvéoles restés libres et qui paraissent dilatés par suite de la rigidité de leurs parois. C'est à la présence de ces alvéoles libres et à parois rigides, qui sont comme creusés dans un bloc pneumonique, que l'on doit certaines images qui ont été décrites parfois sous le nom d'« épaissement de la trame » ; la lésion de base étant toujours une alvéolite.

Dans les stades jeunes, il s'agit d'alvéolite catarrhale : les cloisons alvéolaires sont épaissies et présentent des capillaires dilatés, comme injectés d'hématies ; les alvéoles atteints ont un contenu fibrineux comprenant des hématies, des polynucléaires neutrophiles en abondance, des monocytes et très rapidement de grosses cellules à noyau turgescents, de forme irrégulière, clair, avec de grosses croûtelles de chromatine et le plus souvent à disposition périphérique. Leur cytoplasme est granuleux, bourré d'enclaves et de débris cellulaires. Ces cellules, dont la nature histiocytaire apparaît évidente, prennent le pas sur les autres éléments inflammatoires, ce qui réalise alors le second type d'altération alvéolaire qui prédomine dans les lésions plus tardives entre le cinquième et le cinquantième jour. A ce stade, les parois alvéolaires ont subi un profond remaniement. L'épithélium est très épaissi et métaplasie. Les capillaires dilatés paraissent creusés dans un fin tissu fibroblastique et sont recouverts de cellules turgescents, volumineuses, de forme cubique ou arrondie, à gros noyau

irrégulier et clair, formant un revêtement épithélial d'épaisseur variable et par places discontinu. Parfois plusieurs cellules se disposent les unes sur les autres. Le pôle alvéolaire



GRAPHIQUE 7. — Lésions caséuses massives des poumons d'un lapin ayant reçu une injection d'huile de paraffine par voie trachéale et une inoculation de bacilles paratuberculeux P par voie veineuse. Remarquer que les lésions produites par les bacilles qui se sont fixés au niveau de l'huile injectée dans les poumons suivent très exactement la topographie de la répartition de l'huile. La majeure partie de ce liquide s'écoule de la bronche droite dans le poumon correspondant; c'est aussi à ce niveau que les lésions ont atteint une intensité maxima, la caséification de l'organe étant totale.

de ces cellules fait une saillie; certaines se détachent et tombent dans l'alvéole où elles rejoignent les leucocytes et les hématies transsudés. Ailleurs, les histiocytes détachés forment des plasmodies plurinucléés revêtant souvent le type

Langhans. Il se constitue ainsi des foyers ou des plages d'aspect pneumonique, réalisés par l'accumulation des grosses cellules histiocytaïres qui prennent fréquemment le type épithélioïde. Dans ces foyers on ne retrouve plus de limites alvéolaires indiquées seulement par des traînées de fibroblastes et par la persistance des fibres élastiques mises en évidence par une coloration élective (« Elastine H » de Hollborn). Ce tissu est toujours plus ou moins infiltré de leucocytes se groupant souvent en microfoyers ou en coulées purulentes. On y trouve aussi de nombreux lymphocytes qui se disposent soit irrégulièrement, soit en couronnes à la périphérie de foyers arrondis. Cette dernière disposition produit alors des aspects de tubercules typiques. A citer, en outre, une infiltration constante par des plasmocytes qui sont très nombreux par endroits. Ce tissu compact est toujours pauvrement irrigué, la plupart des vaisseaux n'apparaissent pas, soit qu'ils aient été envahis par l'accumulation des histiocytes, soit qu'ils aient été le siège d'endovascularite oblitérante. A l'acmé de la réaction, les foyers condensés sont toujours atteints par un processus de nécrose caséeuse se disposant par places et n'ayant pas de tendance à confluer.

Sur les coupes colorées par la méthode de Ziehl, on constate que les bacilles acido-résistants sont très nombreux, à tous les stades, dans les foyers d'alvéolite. Ils sont souvent phagocytés par des monocytes ou des polynucléaires ou encore contenus dans des gouttelettes huileuses, de volume variable, et auxquelles ils forment habituellement une couronne plus ou moins serrée.

L'évolution de ces lésions se fait vers la sclérose. Lorsque les germes ont été inoculés, mélangés avec de l'huile, par voie ganglionnaire, le processus de fibrose apparaît quasi généralisé. Sur une coupe de poulmon prélevé cinq à six mois après l'inoculation, on observe un épaississement considérable de la trame dans presque toute l'étendue de la coupe, mais plus spécialement dans certaines zones distribuées irrégulièrement, soit en foyers, soit d'une manière diffuse. Sur les colorations électives du collagène (trichromique de Masson ou Van Gieson), on voit qu'il existe un feutrage de fibres, de taille variable

disposées en réseau suivant le tracé des septa interalvéolaires. Ce réseau est recouvert d'un épithélium pulmonaire métaplasie formé de cellules cubiques volumineuses et saillantes, à gros noyau central clair. Par places, le processus de fibrose est particulièrement compact, donnant naissance à des blocs collagènes situés en plein parenchyme. Le centre de ces noyaux fibreux est occupé par une bronchiole dont l'architecture est profondément bouleversée ou encore par les restes d'un foyer nécrosé en grande partie résorbé. A la surface de la plèvre et faisant saillie dans la cavité pleurale, on trouve des masses fibreuses en forme de dômes aplatis, envoyant des prolongements très nombreux à l'intérieur des poumons. Ces ensembles fibreux réalisent ainsi des images de méduse dont les bras plongent à l'intérieur du parenchyme et dont le manteau représente la partie rétractée des tractus fibreux qui soudaient l'organe à la paroi. En dehors de ces lésions de fibrose, on rencontre aussi très souvent des infiltrations lymphocytiques limitées, soit sous la forme de petits foyers interalvéolaires, soit autour des pédicules bronchiques.

Ces lésions anciennes sont très pauvres en bacilles ; néanmoins, il est toujours possible d'isoler, par ensemencement, quelques colonies de bacilles P.

FOIE. — Contrastant avec la gravité et l'étendue des lésions pulmonaires consécutives à l'inoculation de bacilles P dans l'huile de paraffine, les lésions hépatiques sont discrètes. Leur intensité n'est guère plus accentuée, si le milieu vecteur d'inoculation a été de l'huile à la place d'eau. Ces lésions sont fugaces ; elles se constituent en quelques jours et disparaissent en cinq à six semaines ; on rencontre à la fois des altérations spécifiques disposées en foyers autour des amas bacillaires et des lésions diffuses traduisant une atteinte toxique de la cellule hépatique et consistant en stéatose et parfois en une dégénérescence trouble du cytoplasme. Accompagnant ces lésions toxiques, on note habituellement une congestion intense ; les capillaires apparaissent comme injectés d'hématies.

Les lésions spécifiques consistent en un grand nombre de nodules néoformés siégeant en un point quelconque des lobules, mais principalement à leur périphérie et au niveau

des espaces de Kiernan. Ces nodules, clairs, de forme irrégulière, mais le plus souvent grossièrement arrondis et à limites nettes, sont formés de grosses cellules du type histiocyte, à cytoplasme clair, granuleux, à noyau périphérique, ovalaire, irrégulier. Entre ces cellules on trouve des monocytes, des polynucléaires neutrophiles qui sont nombreux dans les stades du début, des lymphocytes et des plasmocytes. Certains nodules groupent seulement trois ou quatre cellules, d'autres en comprennent un grand nombre ; nulle part on ne trouve de gouttelettes huileuses comme celles qui sont observées dans les coupes du tissu pulmonaire. Sur les colorations au Ziehl, les bacilles apparaissent peu nombreux, même dans les nodules ; on en trouve habituellement quelques-uns phagocytés par des macrophages ; beaucoup semblent altérés. Exceptionnellement, on peut rencontrer un nodule dans lequel les bacilles sont abondants.

RATE. — On ne trouve pas dans la rate de lésions nodulaires typiques. Ce qui domine, c'est une hypertrophie considérable des cordons de Billroth qui sont envahis par des cellules histiocytaires, à noyau volumineux, clair et vésiculeux. A côté de ces cellules, on note la présence d'accumulations de monocytes macrophages. Lorsque l'inoculation de bacilles enrobés dans l'huile a été faite par voie péritonéale, la rate est entourée par une couche épaisse de tissu néoformé qui lui constitue une gangue adhérant intimement à la capsule. Ce tissu est d'aspect aréolaire, les cavités dont il est creusé étant remplies par l'huile de paraffine. La trame en est formée par des cordons de cellules tassées qui sont semblables aux histiocytes que nous avons décrits dans le poumon et le foie : cellules de forme irrégulière, le plus souvent ovalaires, à noyau clair, périphérique, à cytoplasme spongieux, contenant des gouttelettes graisseuses parfois volumineuses. L'étroite cohésion de ces cellules donne aux travées un aspect épithélioïde. Par places, ce tissu est le siège d'une infiltration inflammatoire par des polynucléaires souvent altérés, des monocytes, des lymphocytes, des plasmocytes. On trouve aussi des capillaires néoformés, des trousseaux fibreux et des fibroblastes. L'inté-

rieur des aréoles contient des leucocytes épars et, sur les coupes colorées au Ziehl, de très nombreux bacilles acido-résistants disposés en amas ou phagocytés.

REIN. — Avec le bacille P inoculé par voie veineuse ou ganglionnaire, le rein est toujours le siège de lésions importantes qui, comme celles du foie et de la rate, ne sont guère accentuées par l'huile de paraffine. Ces lésions sont à la fois corticales et médullaires. Il s'agit d'une infiltration cellulaire diffuse très inégalement répartie sous la forme de nappes ou, le plus souvent, de nodules. Ce sont surtout des polynucléaires, des lymphocytes et des monocytes qui constituent les cellules inflammatoires, mais on trouve aussi, à l'intérieur des nodules, des histiocytes groupés en amas à tendance syncithiale. Habituellement, les lésions épithéliales sont discrètes ou font même défaut. On trouve dans la lumière des tubes contournés et surtout des tubes excréteurs, des cylindres leucocytaires dont certains, très volumineux, vont jusqu'à obturer les gros tubes collecteurs. Le contenu de ces cylindres est extrêmement riche en bacilles acido-résistants ; ce qui explique l'abondance de ces germes dans l'urine. Par ensemencement de l'urine, on isole aisément, pendant une quinzaine de jours environ après l'inoculation, de nombreuses colonies de bacilles P. A signaler que les bacilles observés dans les lésions rénales ont souvent une forme irrégulière, bifurquée ou renflée en massue.

CARACTÈRES DES LÉSIONS PRODUITES PAR LES BACILLES PARATUBERCULEUX INOCULÉS EN SUSPENSION AQUEUSE. — Nous venons de voir que les formations inflammatoires que l'on rencontre sur les coupes de foie, la rate ou des reins des cobayes ayant reçu une inoculation de bacille P par voie veineuse ont sensiblement la même allure et la même intensité que le milieu employé pour l'inoculation soit de l'huile de paraffine ou bien de l'eau physiologique. Il n'en est pas de même pour les poumons qui, dans le cas de bacilles en suspension aqueuse, ne présentent jamais les graves lésions très étendues produites par les émulsions huileuses des mêmes germes. Outre cette

différence d'intensité, un autre caractère principal sépare les deux types de lésions pulmonaires ; avec les bacilles sans huile la forme nodulaire tuberculeuse prédomine nettement sur la forme inflammatoire étendue et diffuse qui est le type des altérations développées en présence d'huile associée aux bacilles.

Les bacilles agissant seuls donnent naissance, en moins d'une semaine, à des granulations constituées par des cellules inflammatoires groupées en microfoyers arrondis, où les polynucléaires sont particulièrement nombreux dans les premiers stades, à côté de monocytes, de lymphocytes, de plasmocytes et de grosses cellules histiocytaïres qui tendent vers la deuxième semaine à envahir tout le tubercule en prenant souvent un aspect épithélioïde. On rencontre aussi dans ces tubercules des plasmodies multinucléés et de véritables cellules géantes. Autour des nodules ainsi formés et dont les dimensions restent toujours très réduites il se constitue une zone, en général restreinte, d'accumulation de lymphocytes ; zone entourée, elle-même, d'une mince couronne de fibrose. Dans les stades tardifs (4 à 6 semaines), beaucoup de ces petits tubercules ont disparu mais il est habituel d'en rencontrer encore quelques-uns qui ont pris un développement plus considérable et sont visibles à l'œil nu. Ces gros tubercules sont entourés d'une zone fibreuse importante ; leur centre est souvent nécrosé.

Toutes ces lésions, jeunes et anciennes, renferment des bacilles acido-résistants de forme anormale, ramifiée, renflée en massue. Nous avons signalé, ailleurs, que les bacilles revêtent parfois, dans les lésions pulmonaires, l'aspect de grains actinomycosiques typiques.

En dehors des lésions nodulaires spécifiques, il est fréquent d'observer chez les cobayes ayant reçu de fortes doses de bacilles P, par voie veineuse, des altérations inflammatoires diffuses et banales, siégeant dans les principaux viscères (poumons, rate, reins, foie) et de caractère transitoire : elles apparaissent quelques heures après l'inoculation et disparaissent en une ou deux semaines. Nous avons noté de la congestion

intense et diffuse des poumons, de la rate, du foie et des reins, avec dépôts de pigment hématique, des plages peu étendues d'alvéolite catarrhale légère, des lésions broncho-pneumoniques superficielles, quelquefois de la nécrose cellulaire diffuse au niveau du foie et des reins. Nous avons signalé, par ailleurs, les infiltrations inflammatoires observées sur les coupes de reins et qui sont très inégalement réparties sous forme de nappes ou de nodules ainsi que les cylindres leucocytaires, riches en bacilles, qu'il est habituel de trouver dans quelques tubes contournés et excréteurs.

CONCLUSION.

L'étude histologique des lésions paratuberculeuses du cobaye fait ressortir leur ressemblance avec les formations tuberculeuses vraies. Cette analogie est plus nette encore si des bacilles paratuberculeux suffisamment pathogènes sont introduits en suspension dans de l'huile de paraffine, ou bien si ces mêmes germes, inoculés avec de l'eau physiologique, rencontrent dans les poumons des gouttelettes d'huile libre introduite antérieurement, par une autre voie.

Les lésions dues à l'association bacilles-huile de paraffine possèdent néanmoins quelques détails de structure assez particuliers : évolution rapide, grande extension des lésions de broncho-alvéolite nécrotique réalisant des aspects de pneumonie caséuse, tendance à la guérison fibreuse, distribution particulière des foyers dont la prédominance pulmonaire contraste avec la faible intensité des altérations du foie et de la rate.

L'étude de la réaction cytologique de la séreuse péritonéale qui suit l'inoculation de diverses souches de bacilles paratuberculeux comparée avec celle qui est provoquée par les bacilles tuberculeux, virulents ou non, confirme l'identité d'allure des inflammations tuberculeuses et paratuberculeuses. Elle montre aussi que c'est seulement une différence d'intensité, d'ailleurs très grande, qui sépare les altérations causées par des bacilles paratuberculeux inoculés en milieu aqueux de

celles que provoquent les mêmes germes en présence de graisse ou de paraffine.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] BORREL. *Bull. Inst. Pasteur*, **2**, 1904, p. 409, 457 et 505.
- [2] MAYER. *Virchow's Archiv*, **160**, 1900, p. 324.
- [3] POTET. Les Bactéries dites « Acidophiles ». *Thèse Lyon*, 1902, A. Rey et C^{ie}.
- [4] JAFFE. *Centralbl. f. allg. Path. u. path. Anat.*, **31**, 1921, p. 564.
- [5] ALEXA (E.) Contribution à l'étude du bacille paratuberculeux de la fiéole. *Thèse Paris*, 1928, Jouve et C^{ie}.
- [6] LAPORTE. *C. R. Soc. de Biol.*, **115**, 1934, p. 931.
- [7] GAIGINSKY. *C. R. Soc. de Biol.*, **116**, 1934, p. 733.
- [8] MOELLER. *Centr. f. Bakt.*, 1^{re} partie, **30**, 1901, p. 513.
- [9] LUBARSCH. *Zeitsch. f. Hyg.*, **31**, 1899, p. 187.
- [10] RODET et GALAVIELLE. Congrès internat. de la Tuberculose, **1**, 1905.

DONNÉES NOUVELLES SUR L'ÉVOLUTION ET LA SIGNIFICATION DE L'ALLERGIE TUBERCULINIQUE

(PREMIER MÉMOIRE)

LES GRANDES TENDANCES ÉVOLUTIVES DE L'ALLERGIE TUBERCULINIQUE CHEZ LES SUJETS NON TUBERCULEUX ALLERGIE ET RÉINFECTION

par G. CANETTI et H. LACAZE.

*(Institut Pasteur, Laboratoires de recherches sur la tuberculose
et Service du Dr Ameuille à l'Hôpital Cochin.)*

Dans ce travail, le problème de l'allergie tuberculinique sera étudié d'un point de vue différent de celui généralement adopté. On s'est aperçu de bonne heure que l'allergie s'accompagne d'une notable résistance aux surinfections bacillaires : de là vient que le plus grand nombre de recherches consacrées à l'allergie étudient *ce qu'apporte l'allergie* à qui l'acquiert. On a ainsi découvert par l'expérimentation que les bacilles de surinfection essaient plus lentement, se multiplient plus difficilement et sont plus rapidement détruits que les bacilles de primo-infection ; par l'anatomie pathologique, que les lésions de surinfection ont une remarquable tendance à la localisation ; et par l'épidémiologie, que les sujets allergiques exposés à la contagion répétée deviennent moins souvent phthisiques que les sujets neufs. L'état allergique apparaissant comme quelque chose d'utile, on s'est donc, jusque dans les recherches les plus théoriques, surtout préoccupé de prouver cette utilité ou de la contester, de la mesurer, de l'expliquer. Or, *autant que de connaître ce qu'apporte l'allergie, il importe de connaître ce qu'elle traduit déjà par elle-même.* Si l'allergie influence le devenir des bacilles tuberculeux, n'est-elle point elle-même créée et sans cesse modifiée par des évo-

lutions bacillaires ? Si l'allergie modifie l'allure des lésions de surinfection, n'y a-t-il point à préciser quelles lésions l'allergie a elle-même pour support ? Et si l'allergie façonne jusque dans certaines aptitudes non spécifiques la personnalité de ceux qui l'acquièrent, n'y a-t-il point d'aptitudes non spécifiques par quoi l'allergie est elle-même façonnée ? Il ne faut donc pas seulement considérer l'allergie pour l'ensemble d'événements qu'elle apporte, mais aussi pour l'ensemble d'événements qui l'ont apportée. La chose n'a pas été faite souvent ; c'est l'objet du présent travail.

Avant de commencer, qu'il soit bien entendu que la sensibilité à la tuberculine, qui seule nous occupera dans ce travail, n'est que l'une des manifestations de l'allergie créée par l'infection bacillaire. Il est vrai que c'est la seule que l'on puisse commodément extérioriser sur le grand nombre. En disant « allergique » pour « sensible à la tuberculine », on a donc pratiquement raison, mais on a tort scientifiquement. C'est avec cette restriction que le mot « allergique », si commode linguistiquement, peut être gardé lorsqu'on veut dire « sensible à la tuberculine ».

On ne peut pénétrer intimement dans le déterminisme de l'allergie tuberculinique sans connaître avec précision son *évolution*. Il faut donc commencer par l'étude de cette évolution. Dans d'autres mémoires, seront étudiées les grandes différences entre l'allergie des uns et des autres ; l'allergie des phthisiques ; enfin le mécanisme et la signification de l'allergie tuberculinique en général.

L'allergie évolue constamment. Elle n'est pas ce stigmate définitivement acquis, cette cicatrice indélébile de la primo-infection, qu'imaginent encore tant d'auteurs. On peut étudier ses variations de deux manières : ou bien, en la suivant pendant des dizaines d'années chez les mêmes sujets — méthode seule rigoureuse, mais difficile à réaliser sur une grande échelle — ; ou bien, en la recherchant avec précision quantitative chez de nombreux sujets de tout âge. C'est ce que nous avons fait, après tant d'autres. De notre étude, qui a

porté sur 941 sujets *cliniquement non tuberculeux*, âgés de 13 à 96 ans, et qui sera confrontée avec de nombreuses études similaires faites tout particulièrement aux Etats-Unis, se dégagent certaines données que l'on peut appeler *les grandes tendances évolutives de l'allergie tuberculinique humaine*. Leur étude, qui révèle le rôle fondamental joué par la réinfection dans le mouvement allergique de l'homme, sera nécessairement suivie d'un examen des rapports entre réinfection et allergie.

I. — Matériel et technique de nos tuberculinations.

Le nombre de personnes éprouvées a été de 941, tous sujets *cliniquement non tuberculeux*, et hospitalisés dans divers services de médecine et de chirurgie (1) pour les affections les plus variées. Il aurait certes été préférable de faire l'enquête sur des sujets bien portants, mais nous n'avions pas le choix. On verra d'ailleurs plus loin que l'incidence de la pathologie non bacillaire sur l'allergie tuberculinique est pratiquement nulle, les classiques maladies anergisantes mises à part. Nos sujets étaient âgés de quinze à quatre-vingt-seize ans, avec une nette prédominance des âges supérieurs à cinquante ans (62 p. 100). Il y avait 478 hommes et 463 femmes.

Technique. — L'épreuve tuberculinique employée fut l'*intradermo-réaction*. D'abord, était injecté dans la région externe du bras, 1/10 de cent. cube de la solution de tuberculine brute au 1/1.000 ; puis, en cas de négativité, 1/10 de cent. cube de la solution au 1/100. Presque tous les auteurs sont d'accord pour proscrire chez l'homme l'emploi de concentrations plus fortes, qui produisent quelquefois des réactions non spécifiques. Deux échantillons de tuberculine brute furent employés en tout, vérifiés à l'Institut Pasteur quant à leur pouvoir réactionnel, qui était considérable. Les dilutions étaient préparées chaque matin fraîchement.

La lecture de la première réaction était faite à la quarante-huitième heure, et, en cas de négativité, la dilution au 1/100 aussitôt injectée — à côté ou à distance, la chose est sans importance, comme l'ont montré A. Boquet et Valtis chez le cobaye. La lecture de la seconde réaction à la quarante-huitième heure permettait d'en faire simultanément une de la première à la quatre-vingt-seizième. Disons tout de suite que nous avons ainsi observé 21 *réactions tardives*, dont 19 avec la solution au 1/1.000 et 2 avec la solution au 1/100, soit 5,8 p. 100 et 2 p. 100 des réactions initialement négatives avec chacune des dilutions. Dans une étude similaire, Kayne a trouvé 9,5 p. 100 et

(1) Nous adressons nos remerciements à MM. Aubertin, Cain, Civatte, Gautier, Gilbert-Dreyfus et Menegaux, qui nous ont ouvert leurs services pour la pratique de ces tuberculinations.

2 p. 100 de réactions retardées. Ces réactions tardives, sur lesquelles ont très justement insisté MM. Troisier, Bariéty et Nico, sont donc assez rares et deviennent exceptionnelles lorsque les concentrations fortes de tuberculine sont en jeu.

Le résultat était noté selon le schéma suivant :

Papule d'un diamètre de 10 à 15 millimètres environ. . .	+
Papule d'un diamètre de 15 à 20 millimètres environ . .	++
Papule d'un diamètre de 20 à 25 millimètres environ. . .	+++
Papule d'un diamètre supérieur à 25 millimètres, avec quelquefois réaction générale (température, courbatures, céphalées).	++++

Les réactions de 5 à 10 millimètres de diamètre étaient considérées comme douteuses (\pm), et il y avait lieu de distinguer :

Réactions — ou \pm au 1/1.000, devenues + au 1/100,
Réactions — ou \pm au 1/1.000, trouvées \pm au 1/100,
Réactions — au 1/1.000, restées — au 1/100.

Il faut souligner d'emblée combien, pour les réactions positives, *de pareilles notations restent en-deçà de la réalité*. Il n'y a pas deux réactions tuberculiniques strictement comparables, en ce sens que les différences sont autant qualitatives que quantitatives. On doit en effet considérer au moins trois éléments dans toute réaction tuberculinique : le *degré d'infiltration globale* — qui fait que la réaction a du corps, et qui ne s'apprécie qu'au *palper* ; l'*aspect du centre de la réaction*, qui peut être pâle, rosé, phlycténoïde, hémorragique, phlycténulaire franc ou nécrotique ; enfin, l'*étendue du pourtour érythémateux* — ces deux derniers caractères s'appréciant à la vue. Or, s'il est habituel que les trois caractères aillent dans le même sens, ce n'est pas constant : il y a des réactions phlycténoïdes ou hémorragiques peu infiltrées, des réactions très infiltrées à centre pâle ou rosé, des réactions tout en érythème — donc une grande variété d'aspects, parfois bien discordants. Aussi faut-il, en lisant la réaction, faire une sorte de *bilan* des trois caractères, étant entendu que c'est — ainsi que nous l'a enseigné notre maître A. Saenz sur le cobaye — l'infiltration globale, le « corps » de la réaction, qui importe le plus, ce pourquoi on classe justement les réactions selon leur degré d'infiltration. Une réaction tuberculinique s'apprécie donc avant tout au palper. Nous verrons plus tard la grande importance qui s'attache aux différences d'aspect des réactions.

II. — Les grandes tendances de l'allergie tuberculinique humaine.

Etudions de près les résultats, tels qu'ils se dégagent des tableaux d'ensemble dressés ci-dessous (tableaux I, II et III).

a) On remarque tout d'abord que le nombre de réactions

TABLEAU 1. — L'allergie selon l'âge.

AGE	+	+	+	+	AU 4/1.000 AU 4/100 + ↑ +1	AU 4/1.000 AU 4/100 +1 ↑ +1	AU 4/1.000 AU 4/100 ↑ 	TOTAL
15-20 ans . .	3	6	6	9	3	2	7	36
21-30 ans . .	4 23,4 p. 100	11 p. 100	23 36 p. 100	13 20,3 p. 100	3 4,7 p. 100	0	19,4 p. 100 10 15,6 p. 100	64
31-40 ans . .	4 15,7 p. 100	12 p. 100	28 27,4 p. 100	41 40 p. 100	7 7 p. 100	0	10 9,8 p. 100	102
41-50 ans . .	5 16,8 p. 100	21 p. 100	51 32,9 p. 100	60 38,6 p. 100	11 7,1 p. 100	2 1,3 p. 100	5 3,2 p. 100	155
51-60 ans . .	2 12,7 p. 100	24 p. 100	62 30,2 p. 100	76 37,1 p. 100	19 9,3 p. 100	10 4,7 p. 100	12 5,9 p. 100	205
61-70 ans . .	6 14,8 p. 100	26 p. 100	47 21,5 p. 100	79 36,1 p. 100	21 9,9 p. 100	9 4,1 p. 100	31 14,2 p. 100	219
≥ 71 ans . .	0 5 p. 100	8 p. 100	35 21,9 p. 100	55 34,4 p. 100	23 14,4 p. 100	10 6,8 p. 100	29 18,1 p. 100	160
Total. . .	24 14 p. 100	108 p. 100	252 27 p. 100	333 35 p. 100	87 9,5 p. 100	33 3,5 p. 100	104 11 p. 100	941

TABLEAU II. — L'allergie selon le sexe.

	<div>+ + + +</div>	<div>+ + +</div>	<div>+ +</div>	<div>+</div>	<div>AU 1/1.000 +1</div> <div>AU 1/100 +</div>	<div>AU 1/1.000 +1</div> <div>AU 1/100 +</div>	<div>AU 1/1.000 ↓</div> <div>AU 1/100 ↓</div>	TOTAL
Hommes . .	8 9,2 p. 100	36 72	126 26,3 p. 100	196 40,9 p. 100	51 13,4 p. 100	12	49 10,2 p. 100	478
Femmes . .	16 19,2 p. 100	126 27,2 p. 100	137 29,8 p. 100	36 12,3 p. 100	21	55 11,9 p. 100	463	
Total. . .	24 14 p. 100	408 27 p. 100	252 35 p. 100	333 47 p. 100	87 13 p. 100	33	104 11 p. 100	941

négatives n'est point négligeable (tableau I). Il y a 11 p. 100 de réactions entièrement négatives, et 3,5 p. 100 de réactions douteuses même au 1/100. Sur les 85,5 p. 100 de réactions sûrement positives, 9,5 p. 100 ne le sont qu'au 1/100. Des 76 p. 100 de réactions positives au 1/1.000, 14 p. 100 sont des réactions très fortes (++++ et +++), 27 pour 100 des réactions assez fortes (++), 35 p. 100 des réactions peu fortes (+). On peut donc dire que sur 20 adultes parisiens du milieu où se recrutent les malades d'hôpital, 3 réagissent très fortement, 5 assez fortement, 7 moyennement, 3 au 1/100 seulement, et 2 point du tout. Mais tout ceci ne prend d'intérêt que par le détail de l'âge, qui sera précisé dans un instant.

b) *Examinons, pour n'avoir plus à y revenir* (tableau III), *l'incidence de la pathologie non bacillaire sur l'allergie tuberculinique*. Cette incidence est pratiquement nulle. Le tableau III, où sont groupées de manière très schématique, les diverses affections rencontrées, montre en effet que les taux respectifs de réactivité s'écartent le plus souvent assez peu de la moyenne générale, du moins là où il y a un nombre suffisant de cas pour atténuer les effets du hasard. Les quelques exceptions à citer sont : pour les réactions *positives*, le taux élevé (21 p. 100 contre la moyenne générale de 14 p. 100) de réactions fortes (++++) et très fortes (++++) dans les maladies du système nerveux (hémiplegies et paraplégies de nature diverse, maladies de Parkinson et de Little, scléroses en plaques) ; et de même, dans les rhumatismes (22 p. 100 ; il s'agissait presque exclusivement de rhumatismes chroniques de l'âge mûr). Par contre, apparaît la rareté de ces réactions fortes dans le cancer (7,7 p. 100) et dans le diabète (3,5 p. 100 !). Pour les réactions *négatives*, on remarque leur taux particulièrement élevé dans la sénilité, ce qui relève de la question d'âge traitée plus loin ; et surtout dans le cancer (15 p. 100 de réactions entièrement négatives, contre une moyenne générale de 11 p. 100 ; 38 p. 100 de réactions négatives ou douteuses au 1/1.000, contre une moyenne générale de 24 p. 100). Seul le cancer semble vraiment — dans la mesure où 39 cas permettent de le dire — agir de manière univoque sur la réactivité tuberculinique, en l'atténuant for-

tement. Ceci dit, on voit que la pathologie non tuberculeuse ne compte pratiquement pas pour l'allergie. Et on n'aperçoit pas trace d'explication suffisante pour les rares éventualités où elle compte. Il s'en présentera peut-être un jour, mais l'étude de l'allergie n'en est pas là.

c) Le sexe est important à considérer (tableau II). Le taux de réactions négatives est sensiblement le même chez les hommes (10,2 p. 100) et chez les femmes (11,9 p. 100), de même, celui des réactions positives au 1/100 et douteuses prises ensemble (13,1 pour 100 pour les hommes et 12,3 p. 100 pour les femmes). Par contre, *il y a chez les femmes beaucoup plus de réactions très fortes que chez les hommes*. En additionnant les réactions à + + + + et + + +, on trouve que 19,2 p. 100 des femmes réagissent très fortement, et 9,2 p. 100 seulement des hommes. Alors qu'il y a dans notre statistique un peu plus d'hommes que de femmes, les deux tiers des réactions très fortes appartiennent aux femmes. Nous reparlerons de cela plus tard.

d) Nous en arrivons à la fondamentale *question de l'âge*. C'est en examinant le déroulement de l'allergie selon l'âge que l'on discerne le plus clairement les différents facteurs qui la conditionnent.

1° L'ACCROISSEMENT DE L'INTENSITÉ DES RÉACTIONS TUBERCULINIQUES PENDANT L'ENFANCE, L'ADOLESCENCE ET L'ÂGE ADULTE. SA DÉCROISSANCE TARDIVE.

Il y a, dans toutes les statistiques d'allergie portant sur ces trois âges, un point capital qui mérite d'être examiné en premier : à savoir l'accroissement de l'intensité des réactions tuberculiniques jusqu'à la trentaine ou la quarantaine ; puis, sa persistance à un seuil élevé, et enfin, sa tardive décroissance.

Voyons d'abord le fait. On dispose de deux moyens statistiques pour apprécier l'intensité de l'allergie : d'une part, l'évaluation du pourcentage de cas respectivement positifs au 1/1.000 (ou au 1/10.000), et au 1/100 ; d'autre part, celle du pourcentage de réactions fortes, moyennes ou faibles obte-

nues avec la plus faible dilution tuberculinique employée. Or, que l'on examine l'intensité de la réactivité à l'un ou l'autre point de vue, on s'aperçoit qu'il y a toujours accroissement de cette intensité pendant longtemps, et aussi, presque toujours, décroissance tardive.

Voici les différentes statistiques, classées tout d'abord selon leur taux en réactions positives au 1/100 et au 1/1.000.

TABLEAU IV. — A quelles solutions de tuberculine réagissent, selon l'âge, 100 sujets allergiques?

AGE	WELLS et SMITH		CANETTI et LACAZE		ARONSON		MC PHEDRAN et OPIE	
	FA	FO	FA	FO	FA	FO	FA	FO
0-4 ans	64	36			26	74	13,2	86,8
5-9 ans	68	32			37,5	62,5	47	53,0
10-14 ans	79	21			43	57	62,1	37,9
15-19 ans	80	20	89	11	47	53	90,0	10,0
20-29 ans	87	13	94,8	5,2	60	40	73,1	26,9
30-39 ans	90,1	9,9	92,4	7,6	70	30	81	19
40-49 ans	89,6	10,4	92,6	7,4	73	27	87,3	12,7
50-59 ans	87,4	12,6	89,6	10,4	79	21	85,7	14,3
60-69 ans	86,9	13,1	87,7	12,3	74	26		
70 ans et plus			81	19,0	74	26		

FA, solutions faibles (1/1.000 ou 1/10.000), ce qui équivaut à réactivité *forte*; FO, solution forte (1/100), ce qui équivaut à réactivité *faible*.

Remarquons tout d'abord que les différences de pourcentage existant, d'une statistique à l'autre, pour une même classe d'âge n'ont rien d'étonnant. Il intervient en effet dans la lecture des réactions tuberculiniques un facteur individuel primordial, faisant que l'on ne peut comparer entre elles les lectures de deux observateurs différents. Mais ce que l'on peut, c'est comparer entre elles les lectures faites par un même observateur *sur des sujets d'âge différent* : or les résultats ainsi pris accusent, quel que soit l'observateur, une même et irréfutable tendance. Partout, on note un *continuel accroissement de l'intensité de la réactivité* (qui s'apprécie par le taux décroissant de sujets ne réagissant qu'au 1/100) : accroissement qui s'arrête à l'âge de 30 ans dans notre tra-

vail, de 40 ans dans celui de Wells et Smith, 50 ans (avec une irrégularité pour la vingtaine), dans celui de MacPhedran et Opie, et 60 ans dans celui d'Aronson. A ce mouvement, qui est d'une netteté toute particulière pour le très jeune âge (entre cinq et vingt ans, il y a partout un véritable effondrement du pourcentage de sujets ne réagissant qu'au 1/100), s'oppose un mouvement inverse, qui est une *tardive décroissance de l'intensité de la réactivité*, une tardive reprise du pourcentage de sujets ne réagissant qu'au 1/100 : reprise qui se marque à l'âge de cinquante ans dans le travail de Wells et Smith, dans le nôtre et dans celui de MacPhedran et Opie, et à l'âge de soixante ans dans celui d'Aronson. Cette tardive chute de la réactivité reste partout discrète, bien qu'elle arrive, dans notre travail, à tripler le pourcentage de sujets ne réagissant qu'au 1/100. Entre ces deux mouvements de croissance et de décroissance allergiques, s'intercale, dans le travail de Wells et Smith et dans le nôtre, une sorte de palier, un *temps de réactivité maxima*, englobant une ou deux décades : la trentaine et la quarantaine dans notre travail, la quarantaine dans celui de Wells et Smith. Dans les deux autres statistiques, les deux mouvements se succèdent sans palier véritable, étant noté que la part la plus importante revient toujours, aussi bien pour le nombre de sujets concernés que pour celui d'années englobées, au mouvement de croissance, d'intensification de l'allergie.

Si maintenant, on veut voir évoluer l'intensité de l'allergie, non plus à la lumière du nombre de sujets réagissant respectivement au 1/1.000 et au 1/100, mais à celle de l'*étendue des réactions obtenues avec la plus faible dilution employée* (1/1.000 ou 1/10.000), on trouve ceci (tableau V) :

La tendance générale des chiffres n'est pas aussi éloquente que précédemment. Néanmoins, les trois statistiques ont ceci de commun qu'elles montrent toutes un *accroissement notable du pourcentage de réactions fortes au moins jusqu'à l'âge de trente ans*. Pour ce qui est de la décroissance tardive, on ne l'observe pas dans le travail d'Aronson, où les réactions, d'ailleurs d'emblée très fortes, vont croissant jusqu'au grand âge : par contre, on l'observe avec la plus grande netteté

TABLEAU V. — Quelle est, selon l'âge, l'étendue de la réaction donnée par 100 sujets, sensibles aux solutions tuberculiniques faibles (1/1.000 ou 1/10.000)?

AGE	WELLS et SMITH		CANETTI et LACAZE		ARONSON	
	+	> +	+	> +	+	+ >
0-4 ans	69	31			30	70
5-9 ans	60	40			31	69
10-14 ans	59	41			30	70
15-19 ans	55	45	37,5	62,5	33	67
20-29 ans	50	50	25	75	24	76
30-39 ans	48	52	48	52	20	80
40-49 ans	51	49	44	56	19	81
50-59 ans	54,5	45,5	46	54	19	81
60-69 ans			50	50	19	81
70 ans et plus	67	33	56	44	18	82

+ , réaction à 1 + ; > + , réaction à 2, 3 ou 4 +.

dans le travail de Wells et Smith, ainsi que dans le nôtre.

Ainsi, il apparaît que loin de rester toujours égale à elle-même, l'allergie tuberculinique varie d'un âge à l'autre dans de notables proportions. Et ces variations ne sont pas d'une complexité telle qu'elles défient toute systématisation. Elles dessinent au contraire deux mouvements très simples : l'un constant, fondamental, se poursuivant sur plusieurs décades, d'intensification des réactions tuberculiniques ; l'autre moins général, et s'étendant sur un temps moins long, de décroissance tardive.

Laissons pour l'instant de côté le mouvement de décroissance, qui s'inscrira de lui-même dans d'autres modifications de l'allergie étudiées plus loin, et voyons comment peut s'expliquer le mouvement de croissance.

C'est que cette croissance est *a priori* l'une des choses les plus paradoxales que l'on puisse concevoir. Les idées régnantes veulent en effet que l'allergie soit la conséquence exclusive de la primo-infection. Or, s'il est certain que l'allergie produite par une infection tuberculeuse s'intensifie pendant un certain temps, il ne s'agit là que d'un temps court, qui n'excède point six à huit semaines, trois ou cinq

mois au grand maximum, ainsi que l'ont montré A. Boquet et J. Bretey, et d'autres. Il n'y a pas d'exemple, dans toute l'expérimentation phthisiologique, d'infections tuberculeuses dont l'allergie aille s'intensifiant au delà, et cela, qu'il s'agisse de bacilles virulents ou atténués, de doses bacillaires massives ou discrètes, d'espèces animales réceptives ou résistantes. Quelle que soit l'évolution ultérieure de l'infection en cause, c'est donc toujours *précocement* que l'allergie atteint son acmé. Il n'en est que plus surprenant qu'il n'en soit pas de même chez l'homme. Plus exactement, s'il n'en est pas de même chez l'homme, c'est que *l'homme subit de toute évidence une influence qui s'oppose à la décroissance naturelle de l'allergie*, qui s'y oppose au point, non seulement de ralentir ou d'effacer cette décroissance, mais même de la transformer en croissance.

Quelle peut être cette influence si particulière d'opposition à la chute de l'allergie ? La première à laquelle il soit naturel de penser est l'âge. La tuberculose occulte de l'homme dure en effet des dizaines d'années, en quoi elle diffère de toutes les tuberculoses expérimentales connues, les animaux de laboratoire étant sacrifiés trop précocement pour que l'influence de l'âge puisse se faire sentir sur leur tuberculose. Dans l'infection occulte de l'homme, les choses se poursuivant pendant des décades, le facteur âge peut jouer pleinement, et montrer tout ce dont il est capable. Or, *il y a d'excellentes raisons pour penser que l'âge est favorable à l'accroissement de l'allergie*. A dose infectante et résistance anti-tuberculeuse égales, les tuberculoses seraient d'autant plus sensibilisantes que leur porteur atteint un âge plus avancé.

Les raisons qui donnent à penser cela sont nombreuses. Il y a longtemps déjà, Allen Krause signalait que les cobayes âgés se sensibilisent beaucoup plus facilement à la tuberculine que les cobayes jeunes, chose vérifiée par tous les expérimentateurs, Kleinschmidt en particulier. Mais c'est de la *pathologie non bacillaire* et de *l'observation de l'homme même*, que l'on tire les meilleurs arguments en faveur de cette notion de l'intensification de l'allergie par l'âge. On remarque tout d'abord que pour ce qui est de la fabrication

des anticorps, le très jeune âge est une période bien peu favorable : les vaccinations échouent beaucoup plus souvent chez le nourrisson que chez l'enfant, plus souvent chez l'enfant que chez l'adolescent. A injection vaccinante égale, le taux d'antitoxines diphtériques fabriquées par l'adolescent ou le jeune adulte est plus élevé que celui fabriqué par l'enfant. De même, le taux d'agglutinines caractérisant les groupes sanguins vont croissant pendant quelques années après la naissance. Il existe donc un phénomène général de *maturation sérologique*, un accroissement de la teneur de l'organisme en anticorps, qui s'opère sans même que les antigènes homologues aient à multiplier leurs agressions. L'impulsion première donnée, il semble que pendant longtemps, la fabrication d'anticorps se poursuive d'elle-même, sans qu'il soit besoin d'une intervention réitérée des agents de spécificité (1).

Si l'on objecte à cela que la production d'anticorps n'a rien à faire avec le processus de sensibilisation tuberculinique, que la présence d'anticorps spécifiques dans le sérum des sujets tuberculisés n'est qu'un phénomène contemporain, et non responsable de l'apparition de l'allergie, on peut répondre que *le jeune âge est tout aussi médiocre dans l'acquisition de sensibilités* qu'il l'est dans la fabrication d'anticorps. Ne sait-on pas que les accidents sériques sont beaucoup plus fréquents chez l'adulte que chez l'enfant, que toutes les maladies attribuées à la sensibilisation se voient incomparablement plus souvent à l'âge adulte qu'auparavant, et que là encore, on ne saurait expliquer les choses, pour une sensibilisation donnée, par la sommation des agressions avec l'âge, puisqu'on possède l'exemple des agents sensibilisants apportés par la vie professionnelle, ne commençant donc que tardivement leur action, et ne mettant pas pour cela nécessairement longtemps à amener l'organisme à la maladie ! Il y a donc une *propension à la sensibilisation qui croît avec l'âge* : propension aussi certaine pour les sensibilisations du type anaphylactique, c'est-à-dire celles avec réaction brutale à l'injection déchaînannte, et transmis-

(1) Ces notions sont empruntées au livre récent de M. Hirszfeld (voir bibliographie).

sibles passivement, que pour celles plus générales, du type allergique, à réactions plus lentes et non transmissibles passivement. Tout ceci étant dit ici de manière très succincte, sans examen des liens qui unissent entre eux les différents modes de sensibilisation, ni de ceux qui rattachent le problème général de la sensibilisation à celui de la production des anticorps. On en trouve un exposé approfondi dans le livre de J. Bordet sur l'Immunité.

Il est donc bien tentant d'expliquer l'intensification progressive de l'allergie par le seul vieillissement. Et pourtant, à retourner aux exemples que fournit l'expérimentation, on s'aperçoit bien vite qu'il est impossible de s'en tenir là. Car pour être moins important qu'au cours de l'infection humaine, le vieillissement n'en existe pas moins pendant l'infection expérimentale : or, on l'a vu, il n'y arrive point à contrecarrer la chute de l'allergie. On serait alors amené à croire que s'il le fait chez l'homme, ce n'est point par une action continue, s'exerçant à tout instant, mais par quelque poussée subite — si tardivement déclenchée qu'on n'arriverait point à l'observer dans l'infection tuberculeuse expérimentale — poussée survenant en plein déclin de l'allergie, et la transformant aussitôt en une rapide réascension. Hypothèse qu'il suffit d'énoncer pour qu'en éclate l'absurdité, puisque l'action du vieillissement ne peut être, par définition, que de continuité. L'idée d'accroissements d'âge, dont les uns assisteraient impassibles au déclin de l'allergie, et dont les autres la porteraient soudainement à de nouvelles hauteurs, est d'un arbitraire tel qu'on doit l'écarter aussitôt. Ce que le vieillissement arrive vraisemblablement à faire, c'est de conférer à une primo-infection tardive un plus grand pouvoir sensibilisant, c'est de faire qu'à densité d'infection (nombre de bacilles par unité de poids) et résistance antituberculeuses égales, une primo-infection d'adolescent soit plus allergisante qu'une primo-infection d'enfant. Mais de croire que le vieillissement de l'homme puisse à lui seul, et sans l'intervention d'événements nouveaux, contrecarrer le déclin allergique inhérent à toute infection tuberculeuse, et à la primo-infection humaine comme aux autres, c'est aller à l'en-

contre de toutes les données expérimentales, et ignorer celles que fournit le plus élémentaire raisonnement.

Dans le même ordre d'idées, on pourrait croire que le phénomène d'intensification est tout simplement dû à une sensibilisation croissante aux *protéines non spécifiques* contenues dans la tuberculine. On sait en effet que la classique vieille tuberculine de Koch, préparée à partir de cultures sur bouillon glycérimé, est riche en protéines non spécifiques apportées par ce bouillon. Or, MM. Troisier et Monnerot-Dumaine ont justement montré que le nombre de sujets tuberculino-sensibles qui réagissent également à un bouillon glycérimé témoin — c'est-à-dire préparé comme une vieille tuberculine où l'on aurait omis l'apport de bacilles — va croissant avec l'âge : ce taux, nul entre la naissance et dix ans, est de 17 p. 100 entre onze et vingt ans et de 26 p. 100 au-delà de vingt et un ans. Des sensibilisations non spécifiques pourraient donc intervenir dans les réactivités tuberculiniques postérieures au jeune âge et, peut-être, les amplifier.

Mais l'on s'aperçoit bientôt que le fait important observé par MM. Troisier et Monnerot-Dumaine ne peut expliquer dans sa généralité le phénomène de l'intensification de l'allergie tuberculinique avec l'âge. On relève tout d'abord que les réactivités au bouillon observées par ces auteurs sont toujours bien plus faibles que les réactivités correspondantes à la tuberculine ; et surtout, qu'elles ont été mises en évidence par la cuti-réaction, c'est-à-dire l'application sur la peau du bouillon *non dilué*. Or, on peut *a priori* douter qu'en diluant le bouillon au 1/1.000 comme on dilue au 1/1.000 la tuberculine brute dans l'intradermo-réaction, on soit encore capable, souvent, d'extérioriser ces médiocres sensibilités non spécifiques : car il est habituel que la dilution du produit responsable les estompe plus que l'injection intradermique ne les affirme. A ce sujet, un travail de Heise et Lawrason-Brown apprend justement que sur 443 sujets explorés et trouvés sensibles à la tuberculine par l'intradermo-réaction, 17 seulement, soit 4 p. 100, montrèrent une *égale* sensibilité aux dilutions correspondantes du bouillon témoin, et 43, soit 10 p. 100, une faible sensibilité. L'emploi des intradermo-

tuberculinations élimine donc dans une certaine mesure l'interférence de ces sensibilités non spécifiques. Néanmoins, leur rôle ne peut être tenu pour négligeable, et la chose mériterait de nouvelles recherches.

Tout ceci étant soupesé, il nous semble que le facteur décisif d'accroissement de l'allergie doit être, chez l'homme, la *réinfection*. La réinfection tuberculeuse existe aussi sûrement que la primo-infection. Elle s'observe presque aussi souvent. Ce n'est pas le lieu de s'étendre sur les arguments qui l'établissent, nous l'avons fait ailleurs : argument *épidémiologique* d'abord, montrant que les sources de primo-infection de l'enfant sont nécessairement des sources de réinfection pour l'adulte, et le sont même plus sûrement encore, puisque l'adulte est, de par son mode de vie, plus exposé aux contaminations bacillaires que l'enfant ; argument *anatomopathologique* ensuite, apportant les si fréquents résidus pulmonaires des réinfections occultes ; argument *bactériologique* enfin, montrant la présence, dans les ganglions du médiastin, de bacilles que diverses considérations obligent à croire différents de ceux responsables de la primo-infection.

La réinfection est donc une réalité certaine, et son rôle dans l'intensification progressive de l'allergie est déterminant. Elle seule permet d'ailleurs d'expliquer le phénomène dans nombre de ses modalités. S'il n'y a point d'opposition à la chute allergique dans les tuberculoses expérimentales, c'est qu'il s'agit là de tuberculoses sans réinfection. Si aussi, ce que l'on observe dans la tuberculose latente de l'homme est non point un simple maintien, mais un intense *accroissement* du taux d'allergie, c'est que la réinfection bénéficie de deux puissants facteurs d'intensification de son pouvoir allergisant : l'un non spécifique, représenté par l'âge, lequel, comme on l'a vu, se prête à une sensibilisation plus intense au moment plus tardif où survient la réinfection ; l'autre spécifique, représenté par l'*infection tuberculeuse antérieure à la réinfection*, cette dernière nourrissant en quelque sorte son allergie des matériaux allergiques laissés par l'infection préalable, ainsi qu'il sera montré au paragraphe 3. Si enfin l'intensification de l'allergie humaine a des limites, si son

mouvement d'ascension est le plus souvent suivi d'un tardif déclin, c'est encore parce que, le sommet possible de l'allergie atteint, *le grand âge voit se raréfier les occasions de réinfection*, qui seules lui permettraient de s'y maintenir. Ceci sera repris au paragraphe suivant.

Il existe d'ailleurs un travail où apparaît *directement* le rôle prépondérant de la réinfection dans l'intensification de l'allergie : celui de Mac Phedran et Opie. Ces auteurs présentent en effet des documents sur l'intensité des réactions tuberculiques, *selon que les sujets en cause vivaient ou non au contact de cracheurs de bacilles*, s'exposaient donc, ou non, à de fréquentes réinfections. On voit alors, chez les réinfectés possibles, une merveilleuse précocité des réactions intenses, indiquant bien que même le bas âge ne saurait s'opposer à ce que la réinfection exalte l'allergie. Voici les chiffres que nous tirons du travail américain :

Ils demandent au préalable quelque éclaircissement. Pour les sujets non exposés, ce sont ceux donnés au tableau IV. Mais pour les sujets exposés, le travail américain fait état non seulement de sujets simplement tuberculisés, mais aussi de nombreux tuberculeux évolutifs, — qu'il importe de défalquer du total, puisque notre étude laisse de côté la tuberculose évolutive. Nous avons donc relevé, dans un autre tableau des auteurs américains, toutes les tuberculoses évolutives signalées dans ce travail, et nous les avons déduites du total de réactions, en leur attribuant toujours une réaction intense. Ceci, pour rester en-deçà de la réalité, et être sûr que dans notre évaluation du pourcentage d'expo-

TABLEAU VI. — Intensité des réactions tuberculiques chez les sujets tuberculisés, selon qu'ils vivent ou non au contact de cracheurs de bacilles (tiré de Mac Phedran et Opie).

AGE	SUR 100 SUJETS ALLERGIQUES, LE SONT			
	Sujets non exposés		Sujets exposés	
	A 0 milligr. 01 déjà (réactivité forte)	A plus de 0 milligr. 01 seulement (réactivité faible)	A 0 milligr. 01 déjà (réactivité forte)	A plus de 0 milligr. 01 seulement (réactivité faible)
0-4 ans	43,2	86,8	Au moins 79,8	Au plus 20,2
5-9 ans	47	53	82	18,0
10-14 ans	62	37,9	85,3	14,7
15-19 ans	90	10	81,3	18,7

sés présentant des réactions intenses, il ne s'agit bien que de sujets simplement tuberculisés, et non de tuberculeux évolutifs. Dans ces conditions, on trouve ceci (voir tableau VI, page précédente).

Ce tableau montre avec une admirable netteté ce qu'arrive à faire la réinfection. Chez les sujets exposés, il y a dès les premières années — à un âge vraiment peu favorable à l'acquisition de sensibilités intenses — une énorme prépondérance de réactivités fortes (celles de la colonne gauche) : il y en a 6 fois plus que chez les sujets non exposés (79.8 p. 100 contre 13.2 p. 100). On s'aperçoit aussi qu'au groupe d'enfants vivant près de cracheurs de bacilles, le renouvellement des infections fait faire, en cinq ans, une progression allergique supérieure à celle accusée par les sujets non exposés en quinze ! Toute l'importance du phénomène de la réinfection apparaît ainsi clairement. *C'est lui qui tient sous sa dépendance l'évolution à longue échéance de l'allergie*. Si les conditions épidémiologiques s'y prêtent, la réinfection fait de l'allergie en quelques années, ce qu'elle en fait normalement en décades, et cela, quel que soit l'âge où commence son action.

Telles sont les principales considérations qu'appelle la notion d'intensification de l'allergie. Considérations qui montrent le rôle non négligeable joué par l'âge, insistent sur la nécessité de mieux explorer celui des sensibilisations non spécifiques, mais indiquent la primauté du rôle joué par la réinfection. Les mêmes influences interviendront dans l'autre grande tendance de l'allergie humaine : l'accroissement du taux de réactions négatives à partir de la cinquantaine.

2° L'ACCROISSEMENT DU TAUX DE RÉACTIONS NÉGATIVES A PARTIR DE LA CINQUANTAINE.

Si, comme on le croit couramment, l'allergie tuberculeuse était une sorte de cicatrice indélébile laissée par la primo-infection, *le taux de réactions positives devrait aller constamment croissant*. La chose se vérifie d'une manière tellement évidente pour l'enfance et l'adolescence que l'on juge volontiers superflu de voir ce qu'il en est plus tard :

les deux tiers des enquêtes tuberculiniques ne dépassent pas l'adolescence. Or, dans notre travail (tableau I), on trouve ceci. Entre seize et vingt ans, 19,4 p. 100 des sujets ne réagissent point à la tuberculine ; entre vingt et un et trente, 15,6 p. 100 ; entre trente et un et quarante, 9,8 p. 100 ; et entre quarante et un et cinquante, 3,2 p. 100 : la progression est donc continue et vraiment remarquable, puisqu'elle ne nous laisse, pour la quarantaine, que 5 sujets insensibles, sur un total de 155. *Mais là s'arrête la progression de l'allergie. Entre cinquante et un et soixante ans, 5,9 p. 100 des sujets sont déjà insensibles ; entre soixante et un et soixante-dix, 14,2 p. 100, et au-delà, 18,1 p. 100 . . . taux atteignant presque celui de l'adolescence (19,4 p. 100). Ainsi, loin d'aller indéfiniment augmentant, ou même de rester en plateau, le taux de réactions positives de l'âge mûr et de la vieillesse va très nettement diminuant.*

S'agit-il là d'un hasard de notre statistique ? Hasard qui serait d'une curieuse régularité — mais voyons ce que nous en disent d'autres. Dès 1929, MM. Troisier, Dévelay et Weiss-Roudinesco avaient observé, chez 99 pensionnaires d'un hospice de vieillards, les taux de cuti-réactivité suivants :

	70 A 79 ANS p. 100	80 A 89 ANS p. 100
Réactions négatives	3,6	11,1
Réactions frustes	7,2	11,1
Réactions retardées	7,2	18,5
Réactions positives	82	59,3

On voit le remarquable accroissement des réactions frustes, négatives ou retardées d'une décade à l'autre.

Dans la *statistique de Kayne*, portant sur 397 sujets (de Londres), on trouve les chiffres suivants :

AGE	NOMBRE de sujets étudiés	POURCENTAGE de négatifs même au 1/100 p. 100
0-14 ans.	51	49
15-29 ans.	64	17
30-44 ans.	57	7
45-59 ans.	78	15
60 ans et plus	147	14

Pour être plus irrégulier — les groupes d'âges sont d'ailleurs autrement composés que dans notre travail — l'accroissement de la négativité avec l'âge mûr n'en est pas moins net.

Voici enfin deux travaux considérables : celui de Wells et Smith, portant sur 5.553 sujets de toutes couleurs, de Kingston à la Jamaïque ; et celui d'Aronson, étudiant 12.028 noirs et 612 blancs des districts méridionaux des Etats-Unis, population en grande partie rurale.

TABLEAU VII. — Statistiques de Wells et Smith, et d'Aronson.

AGE	WELLS ET SMITH		ARONSON	
	Nombre de sujets éprouvés	Pourcentage de négatifs même au 1/100	Nombre de sujets éprouvés	Pourcentage de négatifs même au 1/100
0-4 ans	553	63	826	84
5-9 ans	605	45	2.209	70
10-14 ans	502	28	2.516	50
15-20 ans	600	16	1.710	30
20-29 ans	1.558	7	1.931	21
30-39 ans	781	4	1.193	16
40-49 ans	443	2,3	1.123	11,5
50-59 ans	303	3,6	669	12,6
60-69 ans	208	7,3	298	12,5
70 ans et plus . . .			116	22

Dans l'un et l'autre travail, les tendances sont les mêmes, et elles ne sont nullement attribuables au facteur racial, puisque la réactivité tuberculinique des noirs est aussi intense que celle des blancs, et l'est même un peu davantage pour certains auteurs. *On voit que le nombre de réactions positives va nettement diminuant à partir de la cinquantaine.*

Ce n'est donc pas seulement au hasard d'une seule statistique, mais à la lumière de plusieurs, qu'apparaît le remarquable accroissement du taux de négativité avec l'âge mûr et la vieillesse. Et maintenant, voyons à quoi il peut bien être dû.

On pourrait d'abord croire qu'il traduit simplement l'*anergie terminale* de sujets atteints d'affections dont ils mourront avant peu, anergie nécessairement plus fréquente aux grands âges, puisqu'on meurt davantage aux grands âges. Ce serait

tout à fait faux, puisque les travaux de Troisier, Dévelay et Weiss-Roudinesco, de Wells et Smith et d'Aronson, concernent des sujets bien portants, ce qui élimine déjà formellement l'hypothèse. Dans le nôtre, il n'y avait d'ailleurs que peu de sujets vraiment près de mourir. Et le concept de l'anergie terminale, il faut bien le dire, a une importance très restreinte. Il n'y a qu'une maladie où l'anergie terminale à la tuberculine soit assez fréquente, et relativement précoce, s'installant parfois des semaines avant la mort, et c'est la tuberculose elle-même.

La décroissance tardive de la réactivité serait-elle alors due au fait même de l'âge, que nous avons déjà si longuement invoqué ? Y aurait-il, succédant au long accroissement de l'aptitude à la sensibilisation décrit plus haut, un tardif effondrement de cette faculté, dû aux nombreuses modifications amenées par la vieillesse ? On serait d'autant plus tenté de le croire qu'il se produit alors, outre l'extinction totale de réactions positives étudiée ici, l'affaiblissement d'autres réactions positives, décrit au paragraphe dernier. Cet argument d'une sorte de *décroissance globale* de la réactivité tuberculinique appellerait péremptoirement l'interprétation par l'âge, si l'interprétation n'était ruinée par une constatation expérimentale formelle : à savoir *qu'il est très facile de rendre allergiques des sujets âgés*, en leur inoculant du BCG. La chose a été vue dès 1929 par MM. Troisier, Dévelay et Weiss-Roudinesco, qui eurent l'idée d'injecter la dose faible de 1/50 de milligramme de BCG à 40 sujets âgés de plus de soixante-dix ans, dont 7 totalement insensibles, et 3 à sensibilité retardée : sur les 7 insensibles, 1 seul ne devint que faiblement sensible, cependant que les 6 autres, de même que les 3 sujets à sensibilité retardée, acquirent une intense réactivité à la tuberculine. Pour notre part, nous avons inoculé du BCG à 30 sujets insensibles, dont 16 avaient dépassé soixante ans : ils reprirent aisément l'allergie tuberculinique, dans des délais qui seront précisés plus loin.

Ainsi, pas plus que pour la longue croissance de l'allergie, l'âge ne peut être déterminant pour son déclin. A ce singulier phénomène, il y a nécessairement d'autres raisons. Et

ces raisons, c'est encore dans le *flux et reflux des infections tuberculeuses occultes assaillant l'homme*, qu'il sied de les chercher. Deux notions se montrent alors aptes, pour peu qu'elles soient prises conjointement, à expliquer le retombement de l'allergie avec l'âge : la *raréfaction tardive des possibilités de réinfection*, et la *tendance à l'extinction de la sensibilité tuberculinique*, lorsque la réinfection ne vient point la raviver. Ceci sans préjudice de notions peut-être plus importantes, mais hypothétiques, et qui seront effleurées au paragraphe suivant.

La *raréfaction tardive des possibilités de réinfection* résulte tout simplement de l'activité déclinante du vieillard. A partir de soixante, soixante-cinq et surtout soixante-quinze ans, les fréquentations sont moins nombreuses, les déplacements plus rares, les sorties plus brèves, la vie professionnelle ralentie, puis éteinte, toutes conditions qui diminuent grandement les risques de réinfection. A cet égard, le vieillard parcourt en sens inverse le chemin suivi par l'enfant et l'adolescent, qui est celui d'un accroissement constant des chances de contamination. Le vieillard, lui, bénéficie d'une décroissance constante de ces chances.

Or, les contaminations nouvelles s'espçant, il y a nécessairement décroissance de la réactivité tuberculinique, en vertu du phénomène général de la chute allergique survenant en toute infection tuberculeuse non ravivée, phénomène longuement rappelé plus haut. C'est donc d'une manière toute naturelle, par le jeu même des tendances inhérentes à l'infection bacillaire, que s'opère l'épuisement allergique des vieillards. Ce qui vient à leur manquer n'est point quelque mystérieuse faculté régissant l'allergie, mais tout simplement la réinfection, qui seule la maintient et l'accroît. Une preuve particulièrement éloquente en est fournie par le travail de MM. Troisier, Dévelay et Weiss-Roudinesco, qui étudie des vieillards d'*hospice*, habitant par surcroît des chambres individuelles : conditions idéales pour la cessation de toute réinfection. Aussi observe-t-on, chez ces vieillards, un véritable effondrement du niveau moyen de l'allergie d'une décade à l'autre.

Quant à l'*extinction totale de l'allergie*, elle n'est rien d'autre que l'aboutissant possible de cette décroissance. Son existence est aujourd'hui bien démontrée. Grâce à de nombreuses observations, publiées un peu partout, et que nous avons, avec nos maîtres P. Ameuille et A. Saenz, rassemblées et discutées à plusieurs reprises, on sait maintenant que l'extinction totale de l'allergie n'est point rare. Elle se démontre tantôt indirectement, par la constatation radiologique de calcifications pulmonaires, donc d'indéniables cicatrices de tuberculose, chez des sujets ne réagissant point à la tuberculine ; tantôt directement, lorsque les circonstances permettent une surveillance très prolongée de l'allergie. A ces preuves certaines de l'extinction, s'en ajoute aujourd'hui une autre, celle de *sujets insensibles à la tuberculine dans la vieillesse, et ne l'ayant certainement pas été auparavant, vu la réactivité générale des âges antérieurs*. Preuve indirecte, d'ordre statistique, et qui n'a pas pour cela moins de poids que les autres.

A cela se bornent aujourd'hui nos connaissances sur les grandes tendances de l'allergie humaine. Incomplètes encore, ces connaissances sont tout de même autre chose que la seule notion de la multiplication des réactions positives avec l'âge, à quoi elles semblaient jusqu'ici se résumer. L'accroissement longtemps prolongé de l'intensité des réactions, leur décroissance tardive, l'effacement tardif d'assez nombreuses réactions positives, voilà des faits dont on ne saurait sous-estimer la portée. Portée grande, non point tant par ce que ces notions ont de général, mais par leur répercussion possible sur la connaissance du *particulier*. Car rien n'est plus souhaitable que la connaissance de *l'allergie en particulier*. S'il est en effet vrai que l'allergie n'est point la même chez les uns et chez les autres, s'il est vrai aussi — ainsi qu'il sera développé dans un prochain travail — que la mesure de son intensité et la surveillance de sa marche, renseignant grandement sur le sort des infections occultes sous-jacentes, instruisent par là-même sur les forces qui leur sont opposées, *l'entière connaissance de chaque allergie rapprochera nécessairement de celle de chaque résistance individuelle devant*

la tuberculose, et c'est là le problème-clef de toute la phthisiologie. Considération qui sera mieux précisée en son temps. Mais on peut être certain, déjà, que *l'allergie de chacun* est bien plus importante à connaître que *l'allergie de tous*. Or, les faits dégagés ci-dessus ne sont que des généralisations, d'abstraites lois où se fondent toutes les tendances allergiques, des sommes où s'additionnent de très diverses grandeurs. Il faut donc retourner au particulier, ce que facilite grandement l'acquisition du général. C'est d'ailleurs la marche de toute connaissance.

Mais avant d'aborder ce nouveau domaine de *l'allergie individuelle*, il faut revenir en arrière. Un phénomène s'est imposé, qui règle l'évolution à longue échéance de l'allergie humaine : la réinfection. C'est par la réinfection que l'allergie se maintient, c'est par la réinfection que l'allergie s'intensifie, et c'est par l'absence de réinfection que l'allergie décline. Faits indéniables, mais encore bien sommaires, et qui peuvent être complétés à deux points de vue. D'une part, il existe déjà des données expérimentales qui instruisent mieux sur leur mécanisme : on les trouvera énumérées dans un instant. D'autre part, les rapports sus-décrits entre réinfection et allergie — tout comme les tendances allergiques qu'ils prétendent expliquer — ne sont que de grossières moyennes, résumant des comportements individuels peut-être très différents, voire opposés. Il importe de mieux explorer ces rapports individuels possibles entre réinfection et allergie. D'ailleurs, ce chemin aussi conduira, plus tard, à la fondamentale notion de *l'allergie de chacun*.

III. — Quelques expériences sur les rapports entre réinfection et allergie.

Disons-le d'emblée, ce qu'elles apprennent est encore d'une grande pauvreté. Elles consistent, à notre connaissance : en l'expérience déjà ancienne de Willis sur le cobaye, récemment reprise et vérifiée par notre maître A. Saenz et nous-même : en nos inoculations de BCG à des sujets âgés, insen-

sibles à la tuberculine, ainsi que celles de M. Troisier et de ses collaborateurs ; enfin, en l'expérience de revaccination bovine de Buxton, Glover, Dalling et Bosworth.

En 1928, Willis observe que des cobayes infectés par la souche peu virulente R₁, et devenus, au bout de dix-huit mois, totalement insensibles à la tuberculine, regagnent, lorsqu'ils sont réinfectés, une intense réactivité tuberculinique *en quatre à cinq jours*, alors que des témoins ne s'allergisent qu'en quinze. *Il y a donc, lors d'une réinfection sur sensibilité tuberculinique éteinte, une intense accélération de l'apparition de l'allergie.*

Ce phénomène capital, mis en évidence par Willis dès 1928, et digne de la plus grande attention, n'a été vérifié qu'en 1939, par notre maître A. Saenz et nous-même. Il s'est entièrement confirmé. Nos cobayes, primo-infectés par du BCG ou par une souche lupique presque avirulente, et ayant cessé de réagir à la tuberculine dix, quatorze, vingt ou vingt-six mois plus tard, présentèrent une intense sensibilité tuberculinique cinq jours après une réinfection virulente, soit trois fois plus vite que des témoins identiquement primo-infectés. Il y a vraiment, lors de la réinfection, intense accélération du processus de sensibilisation.

Question fondamentale : *en est-il de même chez l'homme ?* Un moyen commode permet de le savoir : c'est d'inoculer du BCG à des sujets devenus insensibles. Si l'on n'a pas la possibilité d'en trouver *directement* par la surveillance prolongée des réactions tuberculiniques, on peut opérer sur des vieillards insensibles, la grande majorité d'entre eux ayant sûrement réagi aux âges antérieurs. La chose a été déjà faite en 1929 par MM. Troisier, Dévelay et Weiss-Roudinesco, avec l'intéressant résultat donné plus haut, qui ne comporte toutefois point l'étude du *délai* de réapparition de l'allergie. Nous l'avons fait à notre tour, en nous attachant tout particulièrement à l'étude de ce délai.

30 sujets, insensibles à la solution tuberculinique au 1/100 — 8 d'entre eux ayant plus de soixante-dix ans, 8 entre soixante et soixante-dix et 9 entre cinquante et soixante — reçurent par voie sous-cutanée 2/10 de milligramme de BCG. La réactivité tuberculinique était recherchée au sixième jour, puis entre le dixième et le

quinzième, par la solution de tuberculine au 1/100, plus rarement aussi par celle au 1/1.000. Quelques sorties prématurées (nos sujets appartenant à des services de médecine générale, dont le mouvement ne pouvait être arrêté par des expériences) diminuèrent le nombre de résultats valables. Tels quels, les voici consignés (tableau VIII).

Les délais de réapparition de l'allergie furent donc les suivants :

Au sixième jour, 13 sujets sur 30 réagirent, soit 43 p. 100.

Des 17 négatifs, l'un mourut peu après, et 4 sortirent. 12 seulement purent donc être explorés entre le dixième et le quinzième jour : 6 s'étaient positivés. Des 6 derniers négatifs, 3 moururent dans les jours suivants, et 3 ne purent être revus.

Avant d'interpréter ceci, rappelons quelles sont les périodes antéallergiques habituelles des nouveau-nés recevant du BCG en injection primo-infectante (nos 2/10 de milligramme étant à un adulte de 70 kilogrammes, ce que la dose habituelle de 1/100 de milligramme est à un nouveau-né de 7 livres, question d'ailleurs très peu importante, les délais étant indépendants de la dose de BCG dans une large mesure). D'après Weill-Hallé, Wallgren, Sayé, Kayne, Kereszturi, Rosenberg et Park et d'autres, la période antéallergique, extrêmement variable d'un sujet à l'autre, n'est pratiquement jamais inférieure à quinze jours ; rarement, elle n'est que de trois semaines ; le plus souvent, de quatre, cinq ou six, et non exceptionnellement, de huit ou davantage. La période antéallergique première se compte donc par semaines.

On voit donc que 43 p. 100 au moins de nos sujets présentèrent une accélération extrêmement importante de leur sensibilisation. La réactivité, présente au sixième jour, s'était installée 4 ou 5 fois plus vite qu'elle n'eût fait dans une primo-infection comparable du nourrisson. La différence d'âge mise à part, c'est, dans toute sa netteté, le phénomène de Willis, sensibilisation au galop lors de la réinfection. Des accélérations il est vrai moins importantes, avaient déjà été signalées par Weill-Hallé et Sayé lors de revaccinations par le BCG. La période antéallergique seconde se compte donc par jours, quelquefois.

6 sujets aussi, sans présenter une accélération aussi considérable, réagirent bien plus vite qu'on ne l'eût cru (2 fois

TABLEAU VIII. — Inoculation de BCG à des sujets insensibles à la tuberculine (intradermo-réaction au 1/100 négative).

SALLE D'HÔPITAL	AGE ET SEXE	DIAGNOSTIC	APRÈS INOCULATION DE BCG état de la sensibilité tuberculinique (1/100)		
			Au 0 ^e jour	Entre le 10 ^e et 15 ^e jour	Entre le 30 ^e et 45 ^e jour
Viel 19.	56	Méniplégie.	—	+ 15 ^e jour.	
Viel 10.	74	Asystolie.	—	+ 15 ^e jour.	
Siredey 5.	64	Anémie néoplasique?	+	—	
Siredey 10.	16	Spondylite de nature indéterminée.	—	—	
Siredey 14.	84	Cirrhose paludéenne.	—	—	
Lancereux 16.	57	Insuffisance cardiaque.	—	—	
Lancereux 37.	73	Néphrite chronique.	—	Décédé.	Décédé 32 ^e jour.
Lancereux 24.	55	Cancer du pylore.	—	+ 40 ^e jour.	
Delpuech 37.	67	Paralysie générale.	—	—	
Viel 3.	62	Asystolie.	—	—	Décédé.
Viel 7.	64	Anémie pernicieuse.	—	+ 40 ^e jour.	+ + forte. + forte.
Delpuech 4.	53	Intère calculeux.	+	—	
Delpuech 3.	56	Colique hépatique.	+	—	
Dreyfus 25.	71	Cancer de l'estomac.	+	—	
Dreyfus 24.	53	Pseudobulbaire.	—	+ 15 ^e jour.	
Jostias 3.	66	Episode pulmonaire aigu.	—	faible.	
Dieulafoy 4.	56	Cancer du pylore.	+	—	
Mathieu 41.	61	Asthénie.	+	+ au 1/4.000, 13 ^e jour.	
Mathieu 29.	83	Sénilité.	+	+ au 1/4.000, 13 ^e jour.	
Chomel 27.	75	Artérite des membres inférieurs.	+	—	
Bernutz 13.	64	Insuffisance cardiaque.	+	faible.	
Aran 3.	25	Néphrite aiguë.	—	—	
Aran 10.	57	Paraplégie syphilitique.	—	Sortie. + 45 ^e jour.	
Aran 16.	34	Artérite.	—	Sortie.	
Rayer 5.	37	Eczéma.	—	Sortie.	
Rayer 6.	36	Syphilis secondaire.	—	Sortie.	
Rayer 12.	63	Excentration.	—	Sortie.	
Delpuech 14.	85	Sénilité.	+	—	
Delpuech 22.	75	Asystolie.	+	faible.	
Viel 7.	54	Asystolie.	+	—	

au dixième, 1 fois au treizième et 3 fois au quinzième jour). Quant aux 6 sujets trouvés insensibles au quinzième jour, 3 d'entre eux, morts peu après, étaient peut-être atteints d'« anergie terminale », bien que nous hésitions à le croire (signalons toutefois qu'aucun sujet précocement positivé ne mourut peu après) ; l'un des 3 restants était âgé de seize ans, donc peut-être encore épargné par la primo-infection ; quant aux deux derniers, âgés de soixante-quatre et quatre-vingt-quatre ans, ils n'avaient apparemment aucune raison de ne point présenter l'accélération des autres.

Voyons encore cette question d'âge, celle aussi de l'intensité des réactions, enfin certaine particularité.

Pour ce qui est de l'âge, il n'y eut aucune réaction du sixième jour chez les 5 sujets jeunes (seize, vingt-cinq, trente-quatre, trente-six et trente-sept ans). Par contre, des 17 sujets âgés de plus de soixante ans, 9 eurent la réaction précoce. L'intensité des réactions fut presque toujours, au 1/100, de + ; 2 fois de + +. Elle semblait aller croissant : 2 sujets positivés au sixième jour et rééprouvés au dixième, réagirent alors déjà nettement au 1/1.000. Aux trentième et quarante-cinquième jours, les réactions recherchées 4 fois étaient plus fortes qu'au sixième ou dixième.

Une particularité quelquefois rencontrée fut celle-ci. Aux lieux des deux réactions tuberculiniques préalables, vieilles de quatre-vingt-seize et quarante-huit heures (toute inoculation de BCG étant précédée d'intradermo-réactions au 1/1.000, puis au 1/100, destinées à établir la négativité du sujet), apparaissaient, vingt-quatre ou quarante-huit heures après la réinfection par le BCG, un peu de rougeur et surtout des démangeaisons, que les malades signalaient eux-mêmes. C'était une sorte de *reviviscence à rebours* de la réaction — comme si, de la tuberculine ayant persisté sur place, la dégradation du BCG en substances antigéniques, leur diffusion et leur fixation sur les cellules encore imprégnées de tuberculine — d'où réaction — s'étaient faites en vingt-quatre ou quarante-huit heures. Le fait est certainement d'importance, bien qu'il soit très inconstant.

Il faut maintenant s'arrêter et faire le point, quelle que soit la somme d'ignorance que cela oblige à avouer. Indiscutablement, le phénomène de Willis existe chez l'homme. La réinfection sensibilise plus rapidement que la primo-infection. Une infection tuberculeuse guérissant, et laissant s'éteindre la sensibilité tuberculinique, quelque chose persiste dans les cellules qui, s'ajoutant aux matériaux antigéniques nouveaux apportés par la réinfection, hâte de manière étonnante

leur action sensibilisante. On peut encore dire que l'allergie comporte, outre l'élément visible qui est la réactivité à la tuberculine, un élément invisible et résiduel, qui est l'*aptitude à regagner plus vite cette réactivité*, si jamais elle vient à disparaître. D'éléments visibles ou invisibles — c'est-à-dire que l'on puisse immédiatement mettre en évidence ou non — l'allergie en comprend d'ailleurs bien d'autres.

Mais voici déjà une première incertitude : *pourquoi certains sujets ne présentent-ils point le phénomène de Willis ?* Quelques-uns, sans doute, parce que le hasard leur a encore épargné la nécessaire primo-infection préalable ; d'autres, parce qu'ils sont peut-être en « anergie terminale ». Mais ceci éliminé, il reste dans notre travail 3 sujets âgés de trente-quatre, trente-six et trente-sept ans — donc peu suspects d'avoir échappé à la primo-infection — qui n'étaient pas resensibilisés au sixième jour, et 2 autres de soixante-quatre et quatre-vingt-quatre ans, qui ne l'étaient même pas au quinzième. Comment expliquer cela, sinon par l'existence de grandes différences individuelles dans l'aptitude à la sensibilisation, différences jouant dans la resensibilisation, comme la sensibilisation première. Mais ceci déjà nous conduit dans l'inconnu.

D'autres lacunes se découvrent bientôt. Ce qui vient d'être dit ne concerne qu'un seul caractère de l'allergie de retour, sa *date d'apparition*. Or, elle a d'autres caractères, son *intensité* et sa *durée*, pour le moins.

Sur son intensité, on ne sait pas grand'chose. Les considérations statistiques données plus haut indiquent qu'elle se renforce chaque fois, mais il nous faut ici des notions expérimentales. Dans le travail de MM. Troisier, Dévelay et Weiss-Roudinesco, les injections de BCG à des vieillards avaient produit au quatrième mois, 9 fois sur 10, une réactivité telle que les cutiréactions eurent 6 à 7 millimètres de diamètre. Ceci semble dépasser nettement ce que le BCG donne en injection primo-infectante. Nos sujets ne purent être suivis jusqu'au plein développement de leur réactivité, mais deux fois, il y eut dès le sixième jour, intradermo-réaction positive à + + (15 millimètres de diamètre), ce que le BCG ne produit

pas en primo-infection. Il y aurait donc, expérimentalement aussi, renforcement de l'allergie de retour, si d'aussi pauvres renseignements permettaient de se prononcer.

Sur *la durée* de l'allergie de retour, on ne sait absolument rien, le travail expérimental des auteurs anglais mis à part, qui sera discuté plus loin. Un immense matériel humain s'est perdu, qui était apte comme nul autre à la faire connaître, comme d'ailleurs l'intensité : celui des *revaccinations par le BCG*, qui n'a jamais été sérieusement interrogé sur ces points, le travail de Foley et Parrot mis à part, qui sera étudié dans le prochain mémoire. On pouvait grandement avancer la connaissance de tous les problèmes ici traités, en étudiant de près, comparativement à l'allergie des primo-vaccinés, celle des revaccinés innombrables. Déplorons qu'on ne l'ait presque jamais fait.

En ce domaine justement, le travail expérimental de Buxton, Glover, Dalling et Bosworth, fournit matière à de grandes perplexités. Il s'agit — en omettant les considérations d'immunité, qui n'ont point trait à nos problèmes — d'une remarquable étude sur *l'allergie de bovidés périodiquement revaccinés par le BCG*, exposés au surplus à l'infection de diverses manières. La *date d'apparition* des allergies de retour n'est point étudiée, de sorte que l'on ne sait si les bovidés présentent ou non le phénomène de Willis, mais *la durée* l'est un peu, et *l'intensité* l'est de manière remarquable.

Par un premier travail, on apprend que, l'allergie tuberculinique consécutive à une première injection intraveineuse de BCG (50 ou 100 milligrammes) mettant douze ou dix-huit mois à disparaître, celle ramenée par une revaccination identique *s'efface souvent dès le sixième mois : allergie de retour bien moins durable que l'allergie première*.

Pour ce qui est de *l'intensité* de l'allergie de retour, une expérience d'une remarquable netteté est instituée sur 8 bœufs, comportant 6 injections intraveineuses de BCG, faites à six mois d'intervalle l'une de l'autre. Or, *chaque fois, la restauration allergique opérée par ces réinfections est d'intensité moindre* — au point que dès la troisième injection vaccinale, l'allergie ne remonte plus qu'à des taux insignifiants, ou même ne remonte point du tout. A ces 6 revaccinations, les auteurs font succéder une réinfection *virulente*, sous forme d'ingestion de 5 milligrammes de bacilles bovins. La réascension allergique qu'ils observent alors est assurément forte, mais reste bien en deçà de l'ascension que la première injection vaccinale avait amenée. Et dans

deux autres séries d'expériences, où les injections vaccinales et les ingestions virulentes s'intriquent autrement (3 vaccinations, suivies de 4 infections et 3 vaccinations intriquées ; ou une seule vaccination, suivie de 6 infections et 5 vaccinations intriquées), on observe de même que les réinfections, qu'elles soient virulentes ou vaccinales, ne jont jamais remonter l'allergie au niveau que la première infection vaccinale avait permis d'atteindre, et que, quel que soit l'agencement des infections virulentes et vaccinales, le mouvement de restauration allergique qu'elles déterminent va assez régulièrement s'affaiblissant. La seule et très curieuse exception à cette tendance générale s'observe lorsque les animaux d'expérience sont mélangés à des bovidés tuberculeux, donc exposés à s'infecter naturellement : une très forte réascension allergique se produisant alors, d'autant plus singulière que cette exposition est faite en fin d'expérience, après un long passé de réinfections tant virulentes que vaccinales — il est vrai toutes artificielles, la clef du mystère étant peut-être là.

Ceci mis à part, on voit que chez les bovidés, l'allergie de retour est moins intense que l'allergie première, et se restaure chaque fois moins fortement. Voilà le contraire de ce que l'on observe chez l'homme, où l'allergie va pendant longtemps s'intensifiant. Faut-il dès lors récuser l'un ou l'autre de ces témoignages ? Ou bien faut-il croire que ce qui conditionne le mouvement allergique de l'homme n'est point principalement la réinfection — alors que de si puissantes raisons l'avaient fait invoquer auparavant ! Nous ne le pensons pas. Ce qu'il faut, c'est embrasser le problème dans toute sa complexité — c'est se souvenir du nombre de facteurs intervenant dans le jeu de l'allergie première, et ne pouvant donc pas ne pas intervenir dans l'allergie de retour. On s'aperçoit alors combien les choses sont peu comparables ici et là. Différences d'espèce, d'abord : les infections de l'espèce humaine comportant toujours une plus grande sensibilité tuberculinique que celles de l'espèce bovine — d'où peut-être, tendance à la diminution allergique chez celle-ci et à l'accroissement chez celle-là, pour une même cause perturbatrice. Différences de virulence d'infection ensuite, l'infection occulte de l'homme étant le plus souvent à bacilles normalement virulents, au contraire celle réalisée dans les expériences anglaises toujours, initialement, une infection par le BCG, donc avirulente — considération qui vaut d'ailleurs pour nos propres expériences sur l'homme, et diminue indéniablement leur valeur

explicative. Différences de *circonstances d'infection* enfin, puisqu'une infection expérimentale ne peut jamais entièrement reproduire une infection naturelle — vérité soulignée par les expériences anglaises elles-mêmes, qui montrent un si particulier comportement allergique des animaux d'expérience, lorsque la pénétration bacillaire se fait naturellement.

Ces notions sont d'autant plus utiles à rappeler, qu'elles font toucher du doigt l'extrême difficulté qu'il y aura à résoudre en entier le problème de l'allergie seconde. Comme toujours, ni l'observation de l'homme, ni l'étude expérimentale n'y parviendront isolément, et on peut douter que les lacunes laissées par l'une soient exactement celles comblées par l'autre. On aura donc toujours tendance à trop faire dire à l'une ou l'autre discipline, selon son inclination d'esprit. En exagérant la portée des faits expérimentaux, on pourrait par exemple contester, à la lumière des expériences sus-rapportées, que le rôle de la réinfection dans le mouvement allergique de l'homme soit grand, chose déraisonnable. En abusant par contre des raisonnements, on pourrait tenter de concilier les choses en prétendant que l'homme passe par deux phases allergiques : une première pour l'enfance, l'adolescence et l'âge adulte, où les restaurations allergiques par réinfection seraient chaque fois plus intenses ; et une seconde pour l'âge mûr et la vieillesse, où elles le seraient chaque fois moins — cette seconde phase reproduisant à elle seule la tendance allergique unique trouvée chez les bovidés. Raisonnement fort plausible, mais qui relève du domaine de l'hypothèse.

Toutes ces difficultés seront vaincues par une meilleure connaissance des faits humains, par une expérimentation plus riche et plus nuancée — en ce domaine, l'expérimentation en est à ses premiers pas —, et enfin, par une confrontation toujours prudente de l'une et l'autre. Pour l'instant, *résumons* les quelques faits acquis. La réactivité tuberculinique de l'espèce humaine croît d'intensité jusqu'à l'âge adulte. Elle décroît d'intensité pendant l'âge mûr et la vieillesse. Quelquefois, elle disparaît complètement. Le mouvement de croissance est plus général et dure plus longtemps que celui de

décroissance. Il ne peut s'expliquer par l'évolution de la primo-infection. Il s'explique par contre par la survenue de réinfections. L'âge intervient également, en ce que l'aptitude générale à la sensibilisation va s'améliorant, et que des sensibilisations non spécifiques exaltent peut-être la sensibilité à la tuberculine. Dans la décroissance tardive de l'allergie, intervient la raréfaction des réinfections dans le grand âge, due au mode de vie retiré des vieillards. On possède encore bien peu de données expérimentales sur les rapports entre réinfection et allergie. Toutefois, il est démontré que la réinfection sensibilise plus rapidement que la primo-infection. Mais cette accélération de la resensibilisation fait défaut chez certains sujets. Ceci souligne les différences considérables existant entre l'allergie des uns et des autres — entre l'allergie de retour comme l'allergie première.

C'est justement à l'étude des différences individuelles d'allergie qu'est consacrée la deuxième partie de ce travail.

BIBLIOGRAPHIE

- AMEUILLE (P.) et CANETTI (G.). *Bulletin Médical*, 1939, p. 829-833.
AMEUILLE (P.), SAENZ (A.) et CANETTI (G.). *Presse Médicale*, 1940, p. 585-589.
ARONSON (I.). *Amer. Rev. Tubercul.*, **28**, 1933, p. 617-636.
BOQUET (A.) et VALTIS (J.). *C. R. Soc. Biol.*, **113**, 1933, p. 1130-1132.
BOQUET (A.) et BRETEY (J.). *Ces Annales*, **52**, 1934, p. 252-277.
BORDET (J.). *Traité de l'Immunité dans les maladies infectieuses* (2^e édit.). Masson, Paris, 1939.
BUXTON (J. B.) et GRIFFITH (S. G.). *Lancet*, 1931, p. 393-401.
BUXTON (J. B.), GLOVER, DALLING et BOSWORTH. *Journ. Compar. Pathol.*, **52**, 1939, p. 273-300.
CANETTI (G.). *Les réinfections tuberculeuses latentes du poumon*. Paris, Vigot, édit., 1939.
FOLEY (H.) et PARROT (L.). *Ces Annales*, **53**, 1934, p. 509-534.
HEISE (F.) et BROWN (L.). *Amer. Rev. Tubercul.*, **6**, 1923, p. 1084-1086.
HIRZSFELD (H.). *Rôle de la constitution dans les maladies infectieuses des enfants*, Paris, Masson édit., 1939.
KAYNE (G.). *Lancet*, 1934, p. 1333-1335.
KERESZTURI, ROSENBERG (H. A.) et PARK (W.). *Amer. Rev. of Tubercul.*, **36**, 1937, p. 90-99.
KLEINSCHMIDT. *Deutsche medic. Wochenschrift*, 1923, p. 1324-1327.
KRAUSE (A. K.). *Amer. Rev. Tubercul.*, **10**, 1925, p. 355.
MAC PHEDRAN (M.) et OPIE (P. L.). *Am. Journ. Hygiene*, **22**, 1935, p. 565-643.

- SAENZ (A.) et CANETTI (G.). Ces *Annales*, **62**, 1939, p. 361-406.
- SAENZ (A.) et CANETTI (G.). *C. R. Soc. Biol.*, **133**, 1940, p. 352-354.
- SAYÉ (L.). *La tuberculose pulmonaire chez les sujets apparemment sains, et la vaccination anti-tuberculeuse*. Paris, Masson, édit., 1938.
- TROISIER (J.), DEVELAY et WEISS-ROUDINESCO. *Presse Médicale*, 1929, p. 137-138.
- TROISIER (J.) et MONNEROT-DUMAINE (M.). *Rev. de la Tuberc.*, **11**, 1930, p. 425-437.
- TROISIER (J.), BARIÉTY (M.) et NICO (P.). *Rev. de la Tuberc.* 1939-40, p. 888-934.
- WALLGREN (A.). *Annales de Médecine*, **42**, 1937, p. 407-439.
- WEILL-HALLÉ (B.) et SAYÉ (L.). *Bull. Acad. Médecine*, **118**, 1937, p. 228-233.
- WELLS et SMITH. *Amer. Rev. Tubercul.*, **34**, 1936, p. 43-66.
- WILLIS (H. S.). *Amer. Rev. Tubercul.*, **17**, 1928, p. 240-252.

TABLE ANALYTIQUE

DU TOME 65

<i>Acide triazine-arsinique</i> dans le traitement de la maladie du sommeil	108
<i>Acido-résistants</i> . Voir <i>Bacilles tuberculeux et paratuberculeux</i> .	
<i>Adénoïdes</i> . Sur les bactériémies après ablation des amygdales et des végétations —	356
<i>Allergie</i> Evolution et signification de l'— tuberculinique. Les grandes tendances évolutives de l'— tuberculinique chez des sujets non tuberculeux. Allergie tuberculeuse et réinfection.	435
<i>Amygdales</i> . Voir <i>Adénoïdes</i> .	
<i>Bacilles paratuberculeux</i> . Etude des — —. Propriétés pathogènes. — Histocytologie des lésions paratuberculeuses.	415
<i>Bacilles tuberculeux</i> Voir aussi <i>Tuberculose</i> .	
<i>Bacilles tuberculeux morts</i> . Propriétés pathogènes des — — —, enrobés dans l'huile de vaseline et injectés par voie testiculaire.	13
<i>Bactériémies</i> . Sur les — après ablation des amygdales et des végétations adénoïdes	356
<i>Bœuf</i> . Prémunition contre es piroplasmoses du —.	199
— Propriété immunigène du virus de la peste bovine.	204
<i>Cochinchine</i> . Données bactériologiques et sérologiques sur les fièvres typhoïdes en —	237
<i>Epizootie</i> de leptospirose ictérique dans un chenil.	371
<i>Fièvre jaune</i> . Voir <i>Vaccination mixte</i> .	
<i>Fièvres typhoïdes</i> . Voir <i>Cochinchine</i> .	
<i>Globules sanguins</i> . Modifications sanguines provoquées par les venins. Action hémolytique et variations de la résistance globulaire <i>in vivo</i>	170
<i>Grains de pollen</i> . Présence du magnésium dans les — —.	119
<i>Hémolyse</i> . Modifications sanguines provoquées par les venins. Action hémolytique et variations de la résistance globulaire <i>in vivo</i>	170
<i>Histobactériologie</i> . Contrôle histobactériologique des tuberculoses cutanées	67
<i>Histocytologie</i> des lésions paratuberculeuses.	415
<i>Huile de vaseline</i> . Propriétés pathogènes des bacilles tuberculeux morts, enrobés dans l'— — et injectés par voie testiculaire, . . .	13

<i>Hyperglycémiant</i> . Action — des venins de serpents.	5
<i>Ictère</i> . Epizootie de leptospirose ictérique dans un chenil. . . .	371
<i>Immunigène</i> . Propriété — du virus de la peste bovine.	204
<i>Immunsérums</i> obtenus par l'inoculation aux animaux de sérums sanguins ayant subi l'action de certains agents physiques. . .	63
<i>Isozériques</i> . Sur les pléiades — du sang.	251
<i>Leptospirose</i> . Voir <i>Ictère</i> .	
<i>Lymphogranulomateuse</i> . Pneumopathie lymphogranulomateuse expérimentale des souris blanches	336
<i>Magnésium</i> . Présence du — dans les grains de pollen.	119
<i>Maladie du sommeil</i> . L'acide triazine-arsinique dans le traitement de la — —	108
<i>Mononucléose infectieuse</i> . Transmission expérimentale de la — — au singe et à l'homme.	50
<i>Paratuberculeux</i> . Etude des bacilles —. Propriétés pathogènes. . .	282
— Histocytologie des lésions paratuberculeuses.	415
<i>Peau</i> . Contrôle histobactériologique des tuberculoses cutanées. . .	67
<i>Peste bovine</i> . Propriété immunigène du virus de la — —	204
<i>Piroplasmoses</i> . Prémunition contre les — du bœuf.	199
<i>Pléiades « isozériques »</i> du sang.	251 et 386
— Hérité de péiades.	386
<i>Pneumopathie lymphogranulomateuse expérimentale</i> des souris blanches. Transmission de l'infection par voie nasale.	336
<i>Pollen</i> . Voir <i>Magnésium</i> .	
<i>Prémunition</i> . Sept années de — contre les piroplasmoses du bœuf. .	199
<i>Pyobacillose généralisée mortelle</i> chez un berger.	326
<i>Rage</i> . La dessiccation n'atténue pas le virus rabique, elle le conserve.	130
<i>Réinfection tuberculeuse et allergie</i>	435
<i>Sang</i> . Modifications sanguines provoquées par les Venins.	170
— Propriétés pathogènes et vaccinales de bacilles acido-résistants de type S (lisse) isolés du — au cours de l'infection tuberculeuse évolutive de sujets jeunes.	
— Voir <i>Pléiades « isozériques »</i>	251 et 386
<i>Sénégal</i> . Vaccination mixte contre la fièvre jaune et la variole sur des populations indigènes du —	146
<i>Sérologie</i> . Données bactériologiques et sérologiques sur les fièvres typhoïdes en Cochinchine	237
<i>Serpents</i> . Action hyperglycémiant des venins de —	5
<i>Sérums sanguins</i> . Voir <i>Immunsérums</i> .	
<i>Singe</i> . Transmission expérimentale de la mononucléose infectieuse au — et à l'homme	50
<i>Souris blanches</i> . Pneumopathie lymphogranulomateuse des — — .	336
<i>Spécificité</i> et virulence du bacille tuberculeux.	13
<i>Triazine-arsinique</i> . Acide — — dans le traitement de la maladie du sommeil	108

<i>Tuberculose</i> . Evolution et signification de l'allergie tuberculinique.	
Les grandes tendances évolutives de l'allergie tuberculinique chez les sujets non tuberculeux. Allergie et réinfection. . . .	435
<i>Tuberculoses cutanées</i> . Contrôle histobactériologique des — —. . .	67
<i>Vaccination mixte</i> contre la fièvre jaune et la variole sur des populations indigènes du Sénégal	146
<i>Variole</i> . Vaccination mixte contre la —	146
<i>Végétations adénoïdes</i> . Sur les bactériémies après ablation des amygdales et des — —	356
<i>Venins</i> . Voir <i>Serpents</i> .	
— Modifications sanguines provoquées par les —	170
<i>Virulence</i> . Propriétés pathogènes des bacilles tuberculeux morts, enrobés dans l'huile de vaseline et injectés par voie testiculaire. Leur apport aux notions de spécificité et de — du bacille tuberculeux	13
<i>Virus de la peste bovine</i> . Propriété immunigène du — — — . .	204
<i>Virus rabique</i> . La dessiccation n'atténue pas le — —, elle le conserve	130

TABLE ALPHABÉTIQUE PAR NOMS D'AUTEURS

DU TOME 65

Notice nécrologique.

† HORNUS (Georges J.-P.).	279
-----------------------------------	-----

AMZEL (M^{lle} R.). — Voir HIRSZBELD (L.).

ARQUIÉ (E.). — Voir PELTIER (M.).

BAILLY (J.). — Voir REMLINGER (P.).

BERTRAND (Gabriel). — Sur la présence, actuellement contestée, du magnésium dans les graines de pollen. 119

— et VLADESCO (Radu). — Sur l'action hyperglycémiant des venins de serpents. 5

BLOCH (Françoise) et DUCOURTIOUX (Marcel). — Le contrôle histobactériologique des tuberculoses cutanées (deuxième mémoire). 67

CANETTI (G.). — Voir SAENZ (A.).

CANETTI (G.) et LACAZE (H.). — Données nouvelles sur l'évolution et la signification de l'allergie tuberculinique (Premier mémoire). Les grandes tendances évolutives de l'allergie tuberculinique chez des sujets non tuberculeux. Allergie et réinfection. 435

DELBOVE (P.) et REYNES (V.). — Données bactériologiques et sérologiques sur les fièvres typhoïdes en Cochinchine. 237

DONATIEN (A.). — Voir SERGENT (Edm.).

DucOURTIOUX (Marcel). — Voir BLOCH (Françoise).

DUJARRIC DE LA RIVIÈRE (R.) et KOSOVITCH (N.). — Propriétés des immunosérums obtenus par l'inoculation aux animaux de sérums sanguins ayant subi l'action de certains agents physiques (Réactions séro-sériques). 63

DURIEUX (C.). — Voir PELTIER (M.).

EYCK (Van). — Voir MILLET (M.).

FORGEOT (P.), HALBRON (P.) et LÉVY-BRUHL. — Pyobacillose généralisée mortelle chez un berger. 326

FRIEDHEIM (Ernst A. H.). — L'acide triazine-arsinique dans le traitement de la maladie du sommeil. 108

HALBRON (P.). — Voir FORGEOT (P.).

- HIRSZFELD (L.) et AMZEL (M^{lle} R.). — Sur les pléniades « isozériques » du sang (Premier mémoire). Contribution à l'étude des sous-groupes sanguins. 251
- Sur l'hérédité des pléiades « isozériques » du sang (Deuxième mémoire).
- JONCHÈRE (H.). — Voir PELTIER (M.).
- KOLOCHINE (M^{me} B.). — Voir TROISIER (Jean).
- KOSSOVITCH (N.). — Voir DUJARRIC DE LA RIVIÈRE.
- LACAZE (H.). — Voir Canetti (G.).
- LAPORTE (R.). — Contribution à l'étude des bacilles paratuberculeux. I. — Propriétés pathogènes. 282
- II. — Histo-cytologie des lésions paratuberculeuses.
- LÉPINE (P.). — Voir SOHIER (R.).
- LE ROUX (G.). — Essai sur la propriété immunigène du virus de la peste bovine. 204
- LESTOQUARD (F.). — Voir SERGENT (Edm.).
- LÉVY-BRUHL (M.). — Voir FORGEOT (P.).
- MILLET (M.) et VAN EYCK. — Etude sur les bactériémies après ablation des amygdales et des végétations adénoïdes. 356
- PARROT (L.). — Voir SERGENT (Edm.).
- PELTIER (M.), DURIEUX (C.), JONCHÈRE (H.) et ARQUIÉ (E.). — Vaccination mixte contre la fièvre jaune et la variole sur des populations indigènes du Sénégal. 146
- REMLINGER (P.) et BAILLY (J.). — La dessiccation n'atténue pas le virus rabique, elle le conserve (Premier mémoire). 130
- REYNES (V.). — Voir DELBOVE (P.).
- SAENZ (A.) et CANETTI (G.). — Les propriétés pathogènes des bacilles tuberculeux morts, enrobés dans l'huile de vaseline et injectés par voie testiculaire. Leur apport aux notions de spécificité et de virulence du bacille tuberculeux. 13
- SAUTTER (V.). — Voir SOHIER (R.).
- SCHOEN (R.). — La pneumopathie lymphogranulomateuse expérimentale des souris blanches. Transmission de l'infection par voie nasale. 336
- SERGENT (Edm.), DONATIEN (A.), PARROT (L.) et LESTOQUARD (F.). — Sept années de prémunition contre les piroplasmoses (*lato sensu*) du bœuf. 10^e-16^e campagnes (1933-1939). 199
- SIFFERLEN (M^{lle} J.). — Voir TROISIER (Jean).
- SOHIER (R.), LÉPINE (P.) et SAUTTER (V.). — Recherches sur la transmission expérimentale de la mononucléose infectieuse au singe et à l'homme. 50
- TROISIER (Jean), KOLOCHINE, ERBER (M^{me} B.) et SIFFERLEN (M^{lle} J.). — Une épizootie de leptospirose ictérique dans un chenil. Identification sérologique de l'agent pathogène.

VAN EYCK. — Voir MILLET (M.).

VELLARD (J.). — Modifications sanguines provoquées par les venins
(Quatrième mémoire). Action hémolytique et variations
de la résistance globulaire *in vivo*. 170

VLADESCO (Radu). — Voir BERTRAND (Gabriel).

Le Gérant : G. MASSON.

Imprimé par l'Ancien Imple de la Cour d'Appel, A. MARETHEUX, Dir.,
1, r. Cassette, à Paris (France).

ANNALES
DE L'INSTITUT PASTEUR

